

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

Effekte eines progressiven Widerstandstrainings
bei kachektischen Tumorpatienten
während Strahlentherapie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Manuel Grote
aus Tübingen

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claus Belka

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Dipl. Phys. Karim-Maximilian Niyazi

PD Dr. med. Martin Weigl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition der Kachexie	2
1.2 Definition der tumorbedingten Kachexie	3
1.3 Klassifikation der tumorbedingten Kachexie	3
1.4 Tumorbedingte Kachexie im klinischen Umfeld	4
1.5 Begründung der Studie	5
2. Methodik.....	5
2.1 Studiendesign	5
2.2 Beschreibung der Studienpopulation.....	6
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	6
2.4 Rekrutierung	7
2.5 Studienablauf	8
2.6 Maßnahmen der Intervention	9
2.7 Inhalte der Kontrolle	10
2.8 Outcome Assessments	10
2.9 Fallzahlberechnung.....	11
2.10 Statistik	12
2.11 Ethische Zulassung.....	12
3. Ergebnisse	13
3.1 Patientenrekrutierung.....	13
3.2 Machbarkeitsergebnisse	14
3.3 Klinische Charakteristika	15
3.4 Trainingsverlauf der Interventionsgruppe	17
3.5 Outcome-Messung der Medizinischen Trainingstherapie	18
3.5.1 Körpergewicht.....	18
3.5.2 6-Minuten-Gehtest.....	19
3.5.3 Isometrische Kraftmessung	26
3.5.4 Bioelektrische Impedanzanalyse.....	28
3.5.5 Blutwerte	36
3.5.6 Fragebögen.....	38
4. Diskussion	41
4.1 Studienprotokoll	41
4.2 Klinische Baseline-Charakteristika	42
4.3 Training.....	43
4.4 Outcome-Messung der trainingstherapeutischen Intervention	44
4.4.1 6-Minuten-Gehtest.....	44

4.4.2	<i>Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Dyspnoe und Fatigue im Rahmen des 6-Minuten-Gehtests</i>	45
4.4.3	<i>Isometrische Kraftmessung</i>	46
4.4.4	<i>Bioelektrische Impedanzanalyse</i>	47
4.4.5	<i>Blutwerte</i>	49
4.4.6	<i>Lebensqualität</i>	50
4.4.7	<i>Fatigue</i>	50
4.4.8	<i>Ernährung</i>	51
4.4.9	<i>Vergleich mit anderen Studien</i>	51
5.	Zusammenfassung / Thesen	53
6.	Referenzen	55
7.	Anlagen	60
7.1	Anlage 1: Patienteninformation	60
7.2	Anlage 2: Trainingsdokumentation	62
7.3	Anlage 3: Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy Questionnaire.....	63
7.4	Anlage 4: Multidimensional Fatigue Inventory	66
Lebenslauf Fehler! Textmarke nicht definiert.		
Eidesstattliche Versicherung		68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtverlauf der Studie.....	8
Abbildung 2: Flowchart	13
Abbildung 3: Verlauf der Trainingsgewichte der Interventionsgruppe während der ersten 13 Trainingseinheiten	18
Abbildung 4: Entwicklung des Körpergewichts im Beobachtungszeitraum	19
Abbildung 5: Entwicklung der Gehstrecke im Studienzeitraum.....	20
Abbildung 6: Entwicklung der Herzfrequenz vor (links) und nach (rechts) dem 6- Minuten-Gehtest im Studienzeitraum.....	22
Abbildung 7: Entwicklung der Sauerstoffsättigung vor (links) und nach (rechts) dem 6- Minuten-Gehtest im Studienzeitraum.....	23
Abbildung 8: Entwicklung der Dyspnoe vor (links) und nach (rechts) dem 6-Minuten- Gehtest im Studienzeitraum	24
Abbildung 9: Entwicklung der Fatigue vor (links) und nach (rechts) dem 6-Minuten- Gehtest im Studienzeitraum	26
Abbildung 10: Entwicklung der isometrischen Kraft der linken Ellbogenflexoren (links) und rechten Ellbogenflexoren (rechts) im Studienzeitraum.....	27
Abbildung 11: Entwicklung der isometrischen Kraft der linken Knieextensoren (links) und rechten Knieextensoren (rechts) im Studienzeitraum	28
Abbildung 12: Entwicklung des Phasenwinkels im Studienzeitraum.....	29
Abbildung 13: Entwicklung der fettfreien Masse im Studienzeitraum.....	30
Abbildung 14: Entwicklung der Fettmasse im Studienzeitraum	31
Abbildung 15: Entwicklung der Muskelmasse im Studienzeitraum	32
Abbildung 16: Entwicklung der extra-zellulären Masse im Studienzeitraum	33
Abbildung 17: Entwicklung des extra-zellulären Wassers im Studienzeitraum	34
Abbildung 18: Entwicklung des Gesamtkörperwassers im Studienzeitraum.....	35
Abbildung 19: Entwicklung von Interleukin-6, CRP und Hämoglobin im Beobachtungszeitraum	37
Abbildung 20: Entwicklung der Lebensqualität im Studienzeitraum.....	38
Abbildung 21: Entwicklung der fünf Subskalen des Multidimensional Fatigue Inventory im Studienzeitraum	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Baseline-Charakteristika	15
Tabelle 2: Baselinedaten für Fatigue und Lebensqualität	17
Tabelle 3: Körpergewicht in kg	19
Tabelle 4: 6-Minuten-Gehtest in Meter	20
Tabelle 5: Herzfrequenz in Schläge/min	21
Tabelle 6: Sauerstoffsättigung in %	22
Tabelle 7: Dyspnoe in NRS (0 - 10)	24
Tabelle 8: Fatigue in NRS (0 - 10)	25
Tabelle 9: Isometrische Kraftmessung der oberen Extremität beidseits in Kp	26
Tabelle 10: Isometrische Kraftmessung der unteren Extremität beidseits in Kp	27
Tabelle 11: Phasenwinkel in Grad (Bioelektrische Impedanzanalyse)	29
Tabelle 12: Fettfreie Masse in kg (Bioelektrische Impedanzanalyse)	30
Tabelle 13: Fettmasse in kg (Bioelektrische Impedanzanalyse)	31
Tabelle 14: Muskelmasse in kg (Bioelektrische Impedanzanalyse)	32
Tabelle 15: Extra-zelluläre Masse in kg (Bioelektrische Impedanzanalyse)	33
Tabelle 16: Extra-zelluläres Wasser in Liter (Bioelektrische Impedanzanalyse)	34
Tabelle 17: Gesamtkörperwasser in Liter (Bioelektrische Impedanzanalyse)	35
Tabelle 18: Blutwerte	36
Tabelle 19: Lebensqualität in Trial Outcome Index (TOI, 0 - 104)	38
Tabelle 20: Multidimensional Fatigue Inventory (4 - 20)	39

Anlagenverzeichnis

Anlage 1: Patienteninformation	60
Anlage 2: Trainingsdokumentation.....	62
Anlage 3: Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy Questionnaire.....	63
Anlage 4: Multidimensional Fatigue Inventory	66

Abkürzungsverzeichnis

BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
FAACT	Functional Assessment of Anorexia / Cachexia Therapy Questionnaire
g/dl	Gramm pro Deziliter
Hb	Hämoglobin
IL-6	Interleukin-6
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
kp	Kilopond
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
m	Meter
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
mg/l	Milligramm pro Liter
min	Minute(n)
NRS	Numeric Rating Scale
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
RPE	Rating of perceived exertion
RT	Radiotherapie
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
TOI	Trial Outcome Index
UICC	Union internationale contre le cancer

1. Einleitung

Progressive Krankheitsentwicklung und reduzierte Lebensqualität stehen für das Syndrom der Kachexie. Obwohl dies schon sehr früh erkannt wurde [1], verzögerte sich die Entwicklung einer einheitlichen Definition aufgrund des Auftretens bei vielen verschiedenen chronischen Erkrankungen. Erst seit einigen Jahren existieren eine allgemeine Begriffsbestimmung [2] und eine tumorspezifische Charakterisierung des Kachexie-Syndroms [3]. Zudem wird angestrebt, den Verlauf der Kachexie in Abschnitte zu differenzieren, um ein möglichst spezifisches Verständnis und eine optimale therapeutische Herangehensweise zu ermöglichen [4]. Für den Patienten wird die Kachexie spätestens beim Sichtbarwerden des ungewollten Gewichtsverlusts bedeutungsvoll und trägt zu einem Gefühl der Machtlosigkeit bei [5]. Zudem birgt das frühe Sättigungsgefühl ein großes Konfliktpotential für Patienten und Angehörige beim gemeinsamen Essen in sich [6]. Ebenso hat das Kachexie-Syndrom durch den Hauptfaktor der Gewichtsreduktion einen negativen Einfluss auf die Toleranz und Herangehensweise gegenüber der medizinischen Therapie [7]. Jedoch tragen auch die Nebenwirkungen der Tumorthherapie zu einer beschwerlichen bis unmöglichen Nahrungszufuhr bei [8]. Allerdings zeigte der bisherige Therapiefokus auf Appetitstimulanzien und hochkalorische Ernährung eher ernüchternde Resultate [9, 10]. Dies ist auch der Grund, weshalb die alleinige Erklärung des Gewichtsverlusts durch Anorexie und die damit reduzierte Nahrungsaufnahme als unzureichend angesehen wurde [11] und sich die Perspektive auf die Kachexie als metabolische Problemstellung erweiterte [12]. Die pathophysiologischen Aspekte des Gewichtsverlusts zeigen unter anderem einen spezifischen Myosin-Abbau der Muskeln [13]. Aufgrund der Tatsache, dass die Muskelkraft proportional zur Muskelmasse ist [14], trägt das Kachexie-Syndrom zu Muskelschwäche und reduzierter körperlicher Funktionsfähigkeit bei [15-17]. Die Verminderung des Muskelmasseabbaus durch körperliches Training hat sich in onkologischen Tiermodellen vielversprechend gezeigt [18, 19] und wird bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen des Menschen als aussichtsreich beschrieben, um den Gewichtsverlust zu stabilisieren [20, 21] und somit Kraftverlust und Behinderung vorzubeugen [22].

1.1 Definition der Kachexie

Die Forschungsarbeit zu Diagnostik und Therapie des Kachexie-Syndroms wurde in den letzten Jahrzehnten durch das Fehlen einer allgemeingültigen Definition verzögert [23]. 2006 wurde in der Cachexia Consensus Conference eine operative Definition verabschiedet:

„Kachexie ist ein komplexes metabolisches Syndrom mit zugrunde liegender Krankheit und ist charakterisiert durch Verlust von Muskelmasse mit oder ohne Verlust an Fettmasse. Das auffälligste klinische Merkmal der Kachexie bei Erwachsenen ist der Gewichtsverlust (korrigiert für Wasseransammlungen) oder Wachstumsstörungen bei Kindern (ohne Störungen des endokrinen Systems). Anorexie, Entzündung, Insulinresistenz und erhöhter Muskelproteinabbau sind häufig mit Kachexie verbunden. Kachexie unterscheidet sich von Hungern, altersbedingtem Verlust an Muskelmasse, primärer Depression, Malabsorption und Hyperthyreose und ist mit einer erhöhten Morbidität assoziiert“ (eigene Übersetzung der Definition von [2]).

Neben der Definition wurden auch Diagnosekriterien für Kachexie bei Erwachsenen festgelegt [2]:

- Gewichtsverlust von mindestens 5 % in ≤ 12 Monaten in Gegenwart von einer Erkrankung (oder Body-Mass-Index (BMI) $< 20,0 \text{ kg/m}^2$), plus drei der folgenden Kriterien:
 - Verminderte Muskelkraft
 - Fatigue
 - Niedriger fettfreie-Masse Index
 - Abnorme Biochemie
 - Erhöhtes Entzündungszeichen C-reaktives Protein (CRP) ($> 5,0 \text{ mg/l}$), Interleukin-6 (IL-6) ($> 4,0 \text{ pg/ml}$)
 - Anämie (Hämoglobin (Hb) $< 12 \text{ g/dl}$)
 - Niedriges Serumalbumin ($< 3,2 \text{ g/dl}$)

1.2 Definition der tumorbedingten Kachexie

Da das Syndrom der Kachexie auch bei Erkrankungen wie chronischem Herzfehler, chronischem Nierenleiden, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Mukoviszidose, rheumatoider Arthritis, Alzheimer-Krankheit, infektiösen Erkrankungen und anderen chronischen Erkrankungen auftreten kann [24], wurde die unter 1.1 genannte Definition als nicht genügend tumorspezifisch erachtet. Dies führte zu einer internationalen Konferenz, in der man zu einer Übereinstimmung für die Definition der tumorbedingten Kachexie gelangte:

„Die tumorbedingte Kachexie ist ein multifaktorielles Syndrom mit einem fortschreitenden Verlust von Muskelmasse (mit oder ohne Verlust an Fettmasse), der nicht vollständig durch konventionelle Nahrungsergänzung rückgängig gemacht werden kann und zu funktionell progressiven Beeinträchtigungen führt. Die Pathophysiologie ist durch eine negative Protein- und Energiebilanz charakterisiert, die durch eine variable Kombination von reduzierter Nahrungsaufnahme und abnormem Stoffwechsel unterhalten wird“ (eigene Übersetzung der Definition von [3]).

Die Kriterien der tumorbedingten Kachexie lauten [3]:

- Gewichtsverlust von $>5\%$ in den vergangenen 6 Monaten (ohne zu Hungern); oder
- ein BMI von $<20\text{ kg/m}^2$ und jeglicher Gewichtsverlust von $>2\%$; oder
- Skelettmuskulatur-Index entsprechend Sarkopenie (Männer $<7,26\text{ kg/m}^2$; Frauen $<5,45\text{ kg/m}^2$)

1.3 Klassifikation der tumorbedingten Kachexie

Die tumorbedingte Kachexie ist als Kontinuum zu verstehen, das in drei Stufen fließend ineinander übergeht und zu dessen besserer Beurteilung ein Klassifikationssystem entwickelt wurde [25]: Prä-Kachexie, Kachexie, refraktäre Kachexie. Als Risikofaktoren für Patienten, die gefährdet sind ein Kachexie-Syndrom zu entwickeln [26] und sich somit in einem prä-kachektischen Zustand befinden, wurde ein Gewichtsverlust von $\leq 5\%$ innerhalb der letzten 6 Monate, chronisch- oder rezidivierend-systemische Entzündungsreaktionen und Anorexie bzw. anorektische Symptome definiert [4]. Bei der refraktären Kachexie geht man sowohl von einer Überlebenszeit von <3 Monaten aus, als auch von einem niedrigen Leistungsvermögen und einer Tumorerkrankung, die prokatabolisch ist und auf die Therapie nicht anspricht [3].

1.4 Tumorbedingte Kachexie im klinischen Umfeld

Kachexie stellt in der Onkologie ein häufiges Syndrom dar [27] und hat bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren eine Prävalenz von 60 - 80 % [24]. Jedoch weisen nicht alle Tumorentitäten dieselbe Tendenz zur Ausprägung der tumorbedingten Kachexie auf [28-35]. Die Kachexie steht in Verbindung mit einer reduzierten Toleranz gegenüber der Tumorthherapie [7] und korreliert mit einem schwachen Leistungsstatus [36], schlechter Lebensqualität und hoher Mortalitätsrate [31, 32]. Mehr als die Hälfte der Patienten, die an ihrem Tumorleiden sterben, sind kachektisch [24]. Letztendlich ist die Kraftlosigkeit der für die Atmung verantwortlichen Muskulatur eine letale Größe [37].

Die tumorbedingte Kachexie ist eine hochkomplexe metabolische Funktionsstörung, die mit Anämie, Anorexie, Lipolyse [38], Insulinresistenz [39] und Aktivierung der Akutphasereaktion einhergeht [40]. Inflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1 β , Interleukin-6 und Interferon- γ fördern in ihrer Kombination den Muskelabbau [15], im Speziellen die selektive Degeneration von Myosin durch die Forcierung des Ubiquitin-Ligase-abhängigen Proteasom-Systems [13].

Versuche, den Gewichtsverlust bei kachektischen Patienten mittels Unterstützung der Ernährung aufzuhalten, haben wenig bis keinen Einfluss auf Gesamtüberlebenszeit, krankheitsfreies Überleben, Wirkung antineoplastischer Therapie, Toxizität, Lebensqualität und Ernährungsstatus gezeigt [10, 41-43].

Die Effektivität pharmakologischer Substanzen für die Stimulation des Appetits bleibt in ihren Erwartungen deutlich zurück [9, 44]. Das Progesteron Megestrolacetat hat sich für diese Indikation bisher als einziges Arzneimittel langfristig etabliert. Megestrolacetat steigert den Appetit, hat jedoch nur einen kleinen Effekt auf die Gewichtszunahme bei Nebenwirkungen wie Ödemen und thromboembolischen Ereignissen [45].

Die Bestrahlung kann zunächst eine mögliche Intensivierung des Kachexie-Syndroms durch die Nebenwirkungen der Strahlentherapie bedeuten. Hierbei spielen die Lokalisation des Tumors, die Einzelbestrahlungsdosis, sowie das bestrahlte Gebiet und die Gesamtbestrahlungsdosis eine Rolle. Als bekannte akute Toxizitäten können Anorexie, veränderter Geschmackssinn, Mukositis, Enteritis, Xerostomie, Dysphagie und Obstruktion entstehen [8].

Ein Krafttraining bei kachektischen Tumorkranken kann einen Stimulus darstellen, um den Muskelabbau zu vermindern [46] oder sogar das Potential be-

sitzen, die Kachexie umzukehren [47]. Des Weiteren verstärkt es die Proteinsynthese, steigert die Muskelmasse [48] und senkt den Entzündungsparameter CRP [49]. Zudem lassen die Effekte eines Krafttrainings eine positive Tendenz auf die Lebensqualität von Tumorpatienten erkennen [50, 51].

1.5 Begründung der Studie

Der dargestellte Stand der Wissenschaft verdeutlicht, dass die tumorbedingte Kachexie eine hohe Prävalenz und erhebliche Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit sowie die Lebensqualität der Patienten hat. Des Weiteren verstärkt die medizinische Therapie durch die akuten Nebenwirkungen den ungewollten Gewichtsverlust.

Die Pathophysiologie zeigt sich durch eine katabole Dynamik mit erhöhtem Grundumsatz. Des Weiteren werden vermehrt Zytokine ausgeschüttet, die den Muskelabbau fördern und zur phänotypischen Ausprägung führen.

Ein Widerstandstraining kann mit seinen anabolen Effekten – im Vergleich zum Ausdauertraining – zusätzliche Reaktionen hervorrufen und ist schon seit langem Bestandteil der Rehabilitation von Tumorpatienten nach der medizinischen Therapie. In den letzten Jahren verdeutlicht sich die Perspektive, dass schon während der Akuttherapie eine Umsetzung von trainingstherapeutischen Prinzipien möglich und sicher ist und den Patienten schneller in die Selbständigkeit zurückführt [52-55].

Da die Reduzierung des Muskelmasseverlusts durch intensiverte Ernährungs- oder pharmakologische Therapie bisher nur mäßige Erfolge zeigte, sollte die Machbarkeit eines progressiven Widerstandstrainings bei stationären und ambulanten (prä-)kachektischen Tumorpatienten unter Strahlentherapie und dessen Einfluss auf die Entwicklung einer Kachexie in einer randomisiert kontrollierten Pilot-Studie überprüft werden.

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Um die Machbarkeit einer solchen Studie zu überprüfen, wurde eine Pilot-Studie in randomisiert kontrolliertem Design initiiert. Zwischen Juni 2013 und Januar 2015 wurden Patienten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums München, Großhadern, zufällig in eine Interventionsgruppe oder eine Gruppe der üblichen Versorgung (Kontroll-

gruppe) eingeteilt. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip der Kontroll- oder Übungsgruppe durch Blockrandomisierung in versiegelten Umschlägen zugeordnet. Die Blockrandomisierung kam zum Einsatz, um eine gleichmäßige Verteilung der Tumorentitäten auf die Interventions- und Kontrollgruppe zu gewährleisten. Hierbei wurde für jede Tumorentität ein Briefumschlag bereitgestellt. In jedem Umschlag befanden sich 2 Karten. Eine Karte mit der Ziffer 1 (= Interventionsgruppe) und eine Karte mit der Ziffer 2 (= Kontrollgruppe). Jede gezogene Ziffer wurde mit den Studienunterlagen abgelegt.

2.2 Beschreibung der Studienpopulation

Für die Studie wurden ambulante und stationäre Probanden rekrutiert, die an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Großhadern, ihre Tumorbestrahlung planen ließen und aufgrund der Tumorlokalität zur Ausprägung einer Kachexie neigten: Patienten mit Bronchial-, Pankreas-, Ösophagus-, Kopf-Hals-, Colo-rectalen oder Anal-Tumoren [28-35].

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Diagnostizierter Bronchial-, Pankreas-, Ösophagus-, Kopf-Hals-, Colo-rectal- oder Anal-Tumor
- Ambulante oder stationäre Behandlung mittels Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie
- Prä-Kachexie bzw. Kachexie [4]
 - Ungewollter Gewichtsverlust von ≤ 5 % bzw. ≥ 5 % in den letzten 6 Monaten
 - Chronische oder rezidivierende CRP-Erhöhungen
 - Anorexie oder Anorexie-ähnliche Symptome
- Alter ≥ 18 Jahre

Ausschlusskriterien

- Diagnostizierte Metastasierung
- Neurologische Erkrankungen, bei denen die Ausführung eines Krafttrainings nicht möglich ist

2.4 Rekrutierung

Ambulante und stationäre Patienten, die den Einschlusskriterien entsprechen, erhalten zum Zeitpunkt der Planungs-Computertomographie (T_0) ein vom Studienkoordinator durchgeführtes Aufklärungsgespräch über die Inhalte, Maßnahmen und Ziele der Studie. Die Überprüfung der Einschlusskriterien erfolgt fortlaufend über die Computersoftware MOSAIQ®. Bei positiver Erhebung werden die potentiellen Probanden postalisch mit einer ausführlichen Patienteninformation (Anlage 1) angeschrieben und darauf aufmerksam gemacht, dass zum Datum der Planungs-CT das Aufklärungsgespräch stattfinden kann. Bei Interesse des Patienten erfolgen weitere mündliche und schriftliche Informationen zum zukünftigen Ablauf am Tag der Planungs-CT. Hierzu gehört auch die Randomisierung der Patienten in die Interventions- oder Kontrollgruppe.

2.5 Studienablauf

Der gesamte Studienverlauf wird durch eine Grafik (Abbildung 1) verdeutlicht und mittels der Studieninhalte für die Interventions- und Kontrollgruppe erweitert. Demographische Informationen aller Teilnehmer, UICC-Status (Union internationale contre le cancer), Nebendiagnosen und die Ergebnisse der Blutuntersuchungen werden als Baselinedaten sowohl über die Patientenakte als auch durch Befragung ermittelt. Der Studienkoordinator führt alle Assessments aus, um die die Patientencompliance zu verstärken.

Übersicht im Gesamtverlauf

- Zeitpunkt T_0 = Rekrutierung & Randomisierung (Planungs-CT)
- Zeitpunkt T_1 = Baseline Prä-Test (Aufnahme)
- Phase T_1 - T_2 = Intervention bzw. Kontrolle (Bestrahlungszeitraum)
- Zeitpunkt T_2 = Post-Test (Entlassung)
- Zeitpunkt T_3 = Follow-Up (Kontrolluntersuchung)

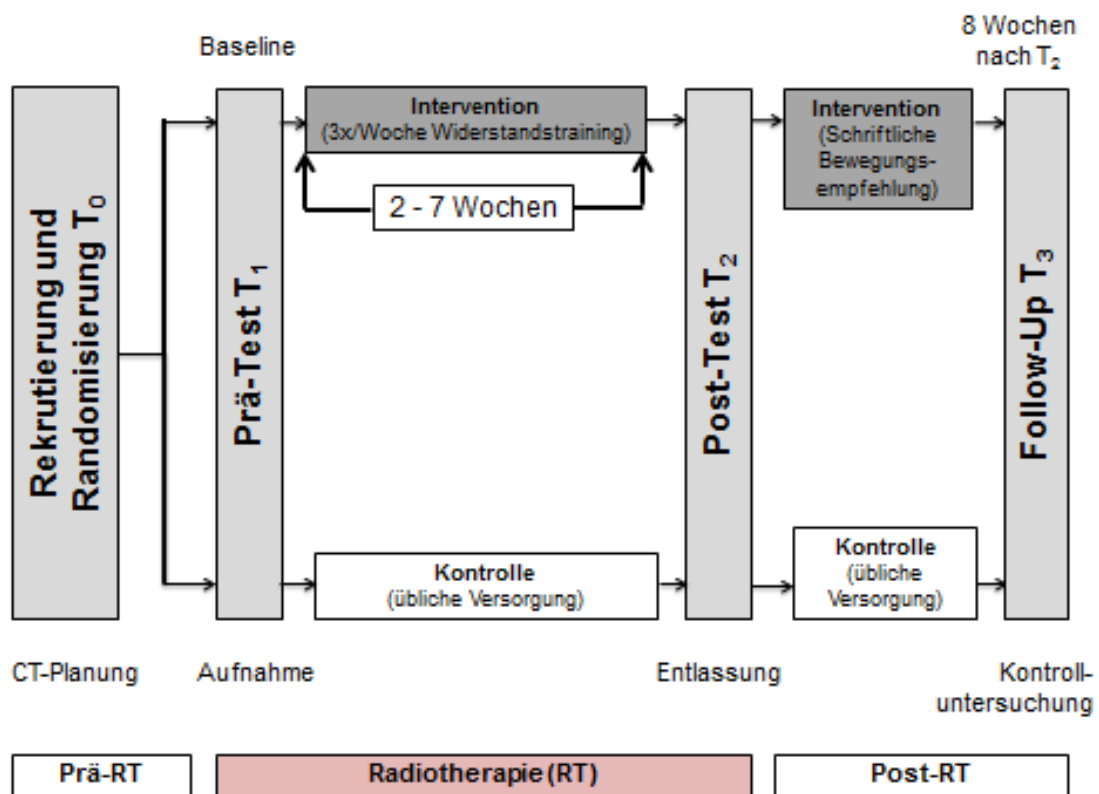


Abbildung 1: Gesamtverlauf der Studie

2.6 Maßnahmen der Intervention

Die Maßnahmen der Interventionsgruppe leiten sich aus aktuellen Empfehlungen für Trainingsstrategien bei Tumorpatienten ab [52, 54, 56-58]. Das Widerstandstraining findet in der Medizinischen Trainingstherapie der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation statt. Die Intervention wird ausschließlich gerätegestützt und unter Supervision eines onkologisch erfahrenen und in der medizinischen Trainingstherapie zertifizierten Physiotherapeuten durchgeführt. Die Sicherheit der Probanden ist somit jederzeit gewährleistet und ermöglicht ein präzises Monitoring und eine detaillierte Trainingsdokumentation (Anlage 2).

Vor jeder Trainingssitzung wird der aktuelle Gesundheitszustand des Patienten genau bestimmt. Dies inkludiert Kommunikation mit dem/der zuständigen Gesundheits- und Krankenpfleger/in und/oder dem Arzt/der Ärztin über das Befinden, einschließlich der Ergebnisse der jüngsten Untersuchungen wie Blutdruck, Temperatur und Resultate der Blutentnahmen. Als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme wird der Patient zu Beginn gefragt, ob er sich in der Lage fühlt, das Training durchzuführen.

Vor dem Widerstandstraining wird eine Aufwärmperiode von 5 Minuten auf dem Fahrrad- oder Armergometer absolviert. Anschließend werden 3 Serien à 8 - 12 Wiederholungen für jede große Muskelgruppe durchgeführt. Die untere Extremität wird durch eine Beinpresse trainiert. Der Latissimuszug beansprucht die Rückenmuskulatur mit der Beugermuskulatur der Arme. Die Brustmuskulatur mit den Armstreckern wird durch das Training an der Brustpresse aktiviert. Für jede Therapieeinheit werden 30 - 45 Minuten angesetzt. Nach jeder Serie und während den Wechseln der Trainingsgeräte wird eine Pause von 60 Sekunden eingehalten.

Um eine Trainingsprogression während der gesamten Interventionsphase zu erreichen, werden die Gewichte im Verlauf der Trainingseinheiten bei Bedarf entsprechend gesteigert. Dies geschieht durch die Bewertung des Erschöpfungszustandes (rating of perceived exertion (RPE), 0 - 10) des Patienten nach jedem Trainingsgerät. Wenn die RPE unter 7 liegt, findet das nächste Training mit erhöhtem Gewicht statt.

2.7 Inhalte der Kontrolle

Die Kontrollgruppe erhält die übliche Versorgung. Diese beinhaltet in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie sämtliche ärztlichen, pflegerischen und supportiven Maßnahmen, die auch die Interventionsgruppe erhält.

Eine Verordnung für physiotherapeutische Maßnahmen, kann bei Bedarf ebenso ausgestellt werden. Die Inhalte der jeweiligen Behandlung dürfen in der Kontrollgruppe jedoch keine muskuläre Kräftigung im Sinne einer medizinischen Trainingstherapie enthalten.

2.8 Outcome Assessments

Körperliche Leistungsfähigkeit

- Zur Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit wird der 6-Minuten-Gehtest [59] angewendet. Ursprünglich für kardiologische und pulmonologische Erkrankungen entwickelt, ist das Assessment auch für Tumorpatienten validiert [60]. Primärparameter ist die Fähigkeit, eine größtmögliche Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten zurückzulegen. Zusätzlich wird die Ruheherzfrequenz und die Herzfrequenz direkt am Ende der Belastung, sowie die Sauerstoffsättigung in Ruhe und am Ende der Belastung mittels eines Pulsoxymeters abgenommen (Contec Medical Systems CO., Ltd, Model: CMS50E). Erweiternd werden die Parameter Fatigue und Dyspnoe auf einer Skala von 0 - 10 zur Messung des subjektiven Anstrengungsempfindens jeweils vor und nach dem Test abgefragt.
- Um die Veränderungen innerhalb der muskulären Kraft zu erheben, wird eine Handheld-Kraftmesszelle einbezogen (Mecmesin Ltd., Broadbridge Heath, West Sussex, RH12 3IR, UK). Diese erfasst die maximale isometrische Muskelkraft in einer für jede Muskelgruppe vorgegebenen Ausgangsstellung [61]. In diesem Fall wird die Kraft der funktionellen Muskelgruppe der Ellbogenflexoren in Rückenlage und die Knieextensoren in sitzender Position (jeweils rechts und links) gemessen.

Lebensqualität

- Der Functional Assessment of Anorexia / Cachexia Therapy Questionnaire (FAACT, Anlage 3) mit einer 5-stufigen Likert-Skala erfasst sowohl allgemeine Aspekte der Lebensqualität als auch spezifische Bereiche von Anorexie / Kachexie anhand von 39 Fragen [62, 63]. Je höher die Punktwerte, desto besser ist die Lebensqualität.

Tumorbedingte Fatigue

- Der Multidimensional Fatigue Inventory (MFI, Anlage 4) [64] erfasst mit einer 5-stufigen Likert-Skala das Fatigue-Syndrom mit 20 Items auf den Ebenen allgemeine, körperliche und mentale Fatigue sowie reduzierte Motivation und reduzierte Aktivität. Je niedriger die Punktwerte, desto besser ist die tumorbedingte Fatigue.

Körperzusammensetzung

- Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist ein apparatives Vorgehen, das durch eine Widerstandsmessung von Schwachstrom die Zusammensetzung des Körpers misst [65, 66] und seinen Wassergehalt, zelluläre (muskuläre) Elemente und den Fettgehalt berechnet [67].

Metabolische Parameter

- Sichtung der Werte CRP, IL-6 und Hb [2, 68] innerhalb der routinemäßigen Blutentnahmen.

2.9 Fallzahlberechnung

Für den Bereich *Physical Functioning* (körperliche Funktionsfähigkeit) wurde in einer Meta-Analyse für körperliche Trainingsinterventionen bei Tumorpatienten [69] eine Effektstärke von 0,52 berechnet. Eine Kalkulation der benötigten Fallzahl wurde mit einer α -Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 und einer Power von 0,8 für ein zweiseitiges Test-Verfahren durchgeführt. Es resultierte eine erforderliche Gesamtprobandenanzahl von 120 und somit jeweils 60 für die Kontroll- und Interventionsgruppe.

2.10 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit der Software IBM SPSS 23 durchgeführt. Um die Normalverteilung der Daten zu überprüfen wurden deskriptive Statistiken genutzt. Die Normalverteilung wurde unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft. Einzelne Variablen wurden mit dem Student t-Test berechnet, dichotome Outcomes unter Verwendung eines Chi-quadratischen Tests oder des exakten Fisher-Tests analysiert. Zwischen-Gruppen-Analysen wurden unter Verwendung eines unabhängigen t-Tests oder des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

2.11 Ethische Zulassung

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der LMU München freigegeben (Projekt-Nr. 531-12). Ebenso lag die schriftliche Einverständniserklärung aller Teilnehmer vor Einleitung der Studienaktivitäten vor.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenrekrutierung

Zwischen Juni 2013 und Januar 2015 wurden 100 infrage kommende Tumorkrankte, die für die Bestrahlung geplant wurden, gescreent (Abbildung 2). Während des Rekrutierungsprozesses wurde im Juli 2014 festgestellt, dass bisher nur Kopf-Hals-Tumorkrankte eingeschlossen wurden (davon ein Patient mit Speiseröhrenkrebs). Deshalb wurden von dem Zeitpunkt an nur noch Kopf-Hals-Tumorkrankte gescreent, um eine homogene Analyse zu ermöglichen. Davon konnten 20 Patienten inkludiert werden, was einer Rekrutierungsrate von 20 % entspricht. 80 Patienten wurden aufgrund folgender Gründe ausgeschlossen: Metastasen (n=20), Zweittumor und / oder Rezidiv (n=18), kein Interesse (n=16), andere Erkrankung, bei der keine Übungstherapie möglich war (n=8), keine Zeit (n=4), Anbindung an ein anderes Strahlentherapiezentrum (n=3) und andere Gründe (n=11). Alle eingeschlossenen Patienten wurden vor Beginn der Strahlentherapie in die Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert. Alle 20 Teilnehmer (100 %) schlossen die Studie ab.

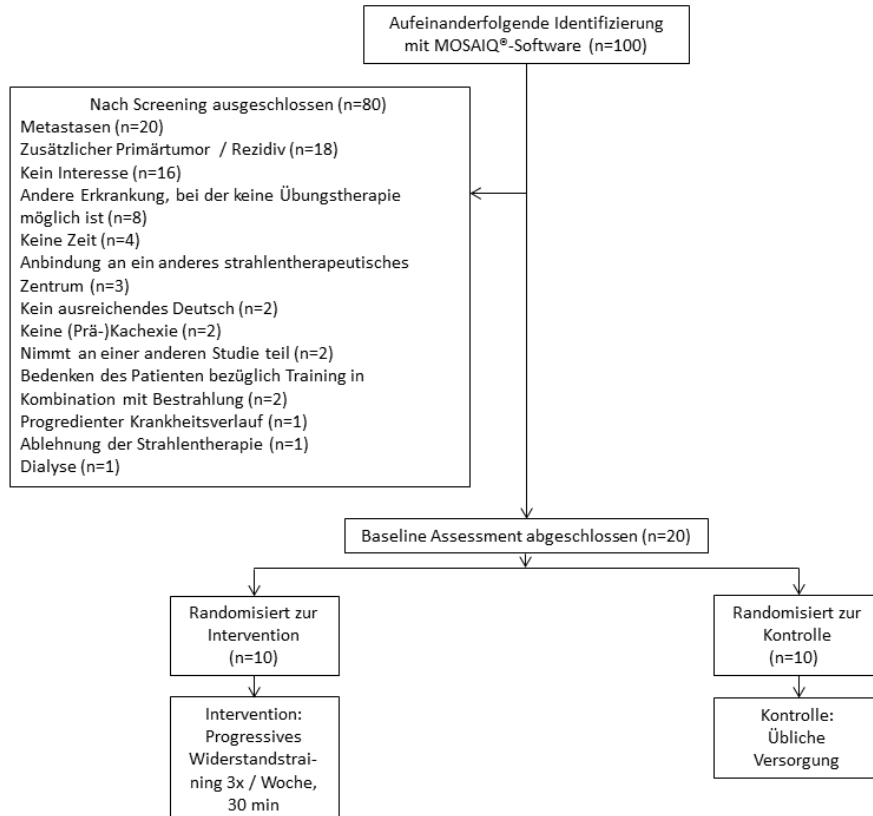


Abbildung 2: Flowchart

3.2 Machbarkeitsergebnisse

Die 10 Teilnehmer der Interventionsgruppe konnten insgesamt 168 Trainingseinheiten absolvieren, was einer durchschnittlichen Teilnahme an 16,8 Trainingseinheiten (Range 13 - 25) während der Bestrahlungsphase pro Teilnehmer entspricht. Insgesamt konnten in dieser Gruppe, bei einer pro Trainingseinheit zur Verfügung stehenden Zeitspanne von 30 Minuten, 84 Stunden akkumuliert werden. Dies bedeutet eine durchschnittliche Gesamttrainingszeit für jeden Patienten der Interventionsgruppe von 8,4 Stunden. Bei einem Mittel von 32 Bestrahlungstagen (Range 25 - 33) resultierte dies in 2,7 Trainingseinheiten der geplanten 3 Trainingseinheiten pro Woche (Range 1,7 - 3,8). Zwischen der Aufnahme im Krankenhaus und der ersten Trainingseinheit lag durchschnittlich ein Werktag (Range 0 - 3). Die Durchschnittszeit zwischen der letzten Trainingseinheit und der letzten Bestrahlung war 3 Werktage (Range 0 - 13). Vier Patienten konnten nicht alle geplanten Trainingseinheiten aufgrund von schwerwiegender Mukositis absolvieren. Weitere vier Patienten wechselten mindestens einmal von stationärer zu ambulanter Bestrahlung. Dies reduzierte die möglichen Trainingseinheiten, da diese im ambulanten Setting in zeitlicher Nähe zur Bestrahlung gelegen sein mussten. Drei Patienten konnten aufgrund einer erst kürzlich durchgeführten perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) keine Gewichtssteigerung beim Latissimus-Zug durchführen, da dies eine nicht zu tolerierende abdominelle Spannung zur Folge hatte. Keiner der Trainingsprobanden berichtete über muskuläre Dysfunktionen, ebenso traten keine Infektionen des peripheren Venenkatheters, Chemotherapieparavasate oder andere unerwünschte Ereignisse während oder nach dem Training auf.

Verordnungen für stationäre Physiotherapie wurde für drei Patienten der Kontrollgruppe ausgestellt. Atemtherapeutische Maßnahmen zur Sputumretention und Bewegungstherapie für den Schultergürtel bei Zustand nach Neck dissection waren Inhalte der Therapie. Insgesamt wurden in der Kontrollgruppe 17 Therapieeinheiten mit einer Dauer von jeweils 15 - 35 Minuten abgehalten.

3.3 Klinische Charakteristika

Die Studienpopulation (n=20) besteht aus Neoplasien des oberen aerodigestiven Traktes von denen 85 % (n=9 Intervention, n=8 Kontrolle) Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs sind. Die übrigen 15 % sind Patienten mit Tumoren des Ösophagus (n=1 Intervention) oder der Speicheldrüsen (n=2 Kontrolle).

Tabelle 1 zeigt die klinischen Baseline-Charakteristika der Probanden. Bezüglich des Alters, Geschlechts, Tumorstadium, Alkohol- und Nikotinkonsum, medizinischer Behandlung, durchgeführter Neck dissection und PEG lag der P-Wert über 0,05 (0,303 - 1,000). 15 der 20 Patienten waren Männer und 11 hatten einen beschriebenen Alkohol und / oder Nikotinabusus. 35 % erhielten Bestrahlung als alleinige medizinische Behandlung.

Tabelle 1: Klinische Baseline-Charakteristika

Variable	Gesamt (n=20)	Intervention (n=10)	Kontrolle (n=10)	p
Alter (Jahre)	60,9 ± 11,3 (27 - 82)	60,2 ± 4,7 (50 - 66)	61,5 ± 15,7 (27 - 82)	0,807
Geschlecht				0,303
Männer	15 (75 %)	9 (90 %)	6 (60 %)	
Frauen	5 (25 %)	1 (10 %)	4 (40 %)	
Tumorstadium ^a				0,420
Stadium I/II	6 (30 %)	3 (30 %)	3 (30 %)	
Stadium III/IV	14 (70 %)	7 (70 %)	7 (70 %)	
Alkohol- abhängigkeit, ja	5 (25 %)	3 (30 %)	2 (20 %)	1,000
Nikotinabhängigkeit, ja	6 (30 %)	3 (30 %)	3 (30 %)	1,000
Radiochemo- therapie, ja	13 (65 %)	8 (80 %)	5 (50 %)	0,350
Neck dissection, ja	11 (55 %)	5 (50 %)	6 (60 %)	1,000
PEG, ja	11 (55 %)	7 (70 %)	4 (40 %)	0,370

^a UICC-Classification

Alle Patienten bekamen fraktioniert Radiotherapie mit einer Gesamtbestrahlungsdosis von 60 - 70 Gray (fünf Fraktionen / Woche). 13 Patienten erhielten eine konkurrierende Chemotherapie, meist mit Cisplatin 20 mg/m² und 5-Fluoruracil 600 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 - 5 und an Tag 29. Jeweils 11 Patienten erhielten eine Neck dissection und eine PEG.

Der Baseline-Vergleich für Blutwerte (CRP $p=0,922$, Hb $p=0,710$ und IL-6 $p=0,620$) und Körpergewicht ($p=0,094$) oder Gewichtsverlust ($p=0,274$) war nicht signifikant unterschiedlich. Zum Zeitpunkt der Studienzustimmung war bereits ein Körpergewichtsverlust von durchschnittlich $7,1 \pm 5,2 \%$ ($72,1 \pm 12,7$ kg) im Vergleich zu 6 Monaten zuvor erfolgt. Das CRP (Normalwert $\leq 0,5$ mg/dl) hatte eine Konzentration von $1,0 \pm 1,5$ mg/dl und das Hb (Normalwert $13,5 - 17,5$ g/dl) bemaß sich auf $13,4 \pm 1,3$ g/dl. Erhöhte Werte des IL-6 ($12,0 \pm 18,2$ pg/ml, Normalwert $\leq 5,9$ pg/ml, $n=18$) konnten aufgezeigt werden. Der P-Wert zwischen den beiden Gruppen betrug $0,620$.

Alle Teilnehmer ($n=20$) wurden durch den 6-Minuten-Gehtest in ihrer funktionellen Leistungsfähigkeit bewertet. Durchschnittlich konnten 475 ± 101 m (Interventionsgruppe 500 ± 77 m, Kontrollgruppe 450 ± 119 m) zurückgelegt werden. Der P-Wert zwischen den beiden Gruppen betrug $0,284$. Die handgehaltene Dynamometrie zur Testung der maximalen isometrischen Muskelkraft zeigte für die Knie-Extension der rechten unteren Extremität $30,2 \pm 11,9$ kp, für die linke untere Extremität $30,0 \pm 11,9$ kp (Vergleich zwischen den Gruppen $p=0,254$ respektive $p=0,077$). Die isometrische Testung der oberen Extremität über die Ellbogenflexion der rechten Seite zeigt $18,8 \pm 6,0$ kp und links $19,0 \pm 5,8$ kp. Dies ergibt $p=0,171$ für die rechte Seite und $p=0,433$ für die linke Seite.

Die Baseline-Ergebnisse der Fragebögen für Fatigue (Multidimensional Fatigue Inventory) und Lebensqualität bei Anorexie / Kachexie (Functional Assessment of Anorexia / Cachexia Therapy) werden in Tabelle 2 dargestellt. Die P-Werte zwischen den beiden Gruppen in den Unterkategorien des Fatigue-Syndroms betrugen $0,393 - 0,912$ und für den FACT-G $0,730$.

Tabelle 2: Baselinedaten für Fatigue und Lebensqualität

Variable	Gesamt (n=20)	Intervention (n=10)	Kontrolle (n=10)	p
Fatigue (MFI, 4 - 20)				
Allgemeine Fatigue	10,7 ± 3,3 (5 - 16)	11,3 ± 3,7 (5 - 16)	10,1 ± 2,9 (6 - 14)	0,393
Körperliche Fatigue	11,0 ± 4,1 (4 - 20)	12,0 ± 5,0 (4 - 20)	10,0 ± 2,9 (6 - 14)	0,393
Reduzierte Aktivität	11,5 ± 4,0 (4 - 20)	11,5 ± 5,0 (4 - 20)	11,4 ± 2,7 (6 - 15)	0,912
Reduzierte Motivation	8,8 ± 3,9 (4 - 16)	8,6 ± 4,2 (4 - 16)	9,0 ± 3,9 (5 - 16)	0,853
Mentale Fatigue	8,0 ± 4,1 (4 - 20)	7,6 ± 4,9 (4 - 20)	8,3 ± 3,4 (4 - 13)	0,436
Lebensqualität (FAACT, 0 - 108)				
FACT-G	77,9 ± 15,2 ^a (49 - 104)	80,1 ± 11,2 ^b (61 - 96)	75,7 ± 18,8 ^b (49 - 104)	0,730

^an=18, ^bn=9

Die Muskel- und Fettmasseuntersuchungen führten zu P-Werten von 0,917 bzw. 0,279. Durchschnittlich zeigten sich $41,8 \pm 7,7$ % (29 - 59 %) Muskelmasse und $19,9 \pm 8,3$ % (3 - 35 %) Fettmasse.

3.4 Trainingsverlauf der Interventionsgruppe

Jeder der 10 Interventionsprobanden hat mindestens 13 Trainingseinheiten absolviert. Abbildung 3 zeigt den durchschnittlichen Trainingsverlauf bezüglich des Belastungsgewichts (in kg) für die drei gerätegestützten Übungen: Beinpresse, Brustpresse und Latissimuszug innerhalb der ersten 13 Trainingseinheiten. In den ersten 5 Trainingseinheiten konnte das Trainingsgewicht durchschnittlich um 9,6 kg (Beinpresse), 5,0 kg (Brustpresse) und 5,2 kg (Latissimuszug) gesteigert werden. Während der 13 Trainingseinheiten konnte eine durchschnittliche Steigerung von 19,0 % Gewichtsbelastung an der Beinpresse umgesetzt werden (63,2 kg in der ersten Einheit und 75,2 kg in der letzten). Das Trainingsgewicht für die Brustpresse startete mit durchschnittlich 31,2 kg bis 40,5 kg in der letzten Trainingseinheit, was eine Erhöhung von 29,8 % bedeutet. Die maximale Gewichtsbelastung beim Latissimuszug wurde in der fünften Trainingseinheit erreicht (beginnend mit 28,5 kg und endend mit 35,0 kg; Verbesserung der Gewichtsbelastung um 22,8 %).

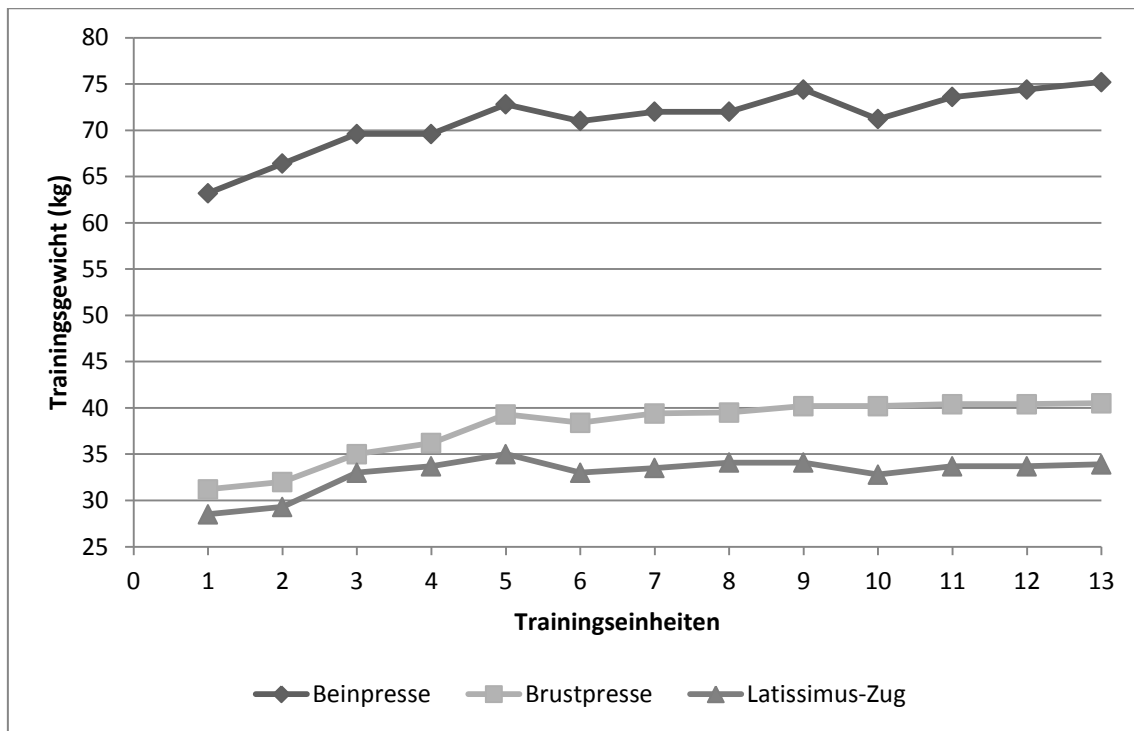


Abbildung 3: Verlauf der Trainingsgewichte der Interventionsgruppe während der ersten 13 Trainingseinheiten

3.5 Outcome-Messung der Medizinischen Trainingstherapie

Zur Erfassung von Veränderungen aufgrund der trainingstherapeutischen Intervention werden in diesem Kapitel die Ergebnisse der dazugehörigen Assessments aufgeführt: Körpergewicht, 6-Minuten-Gehtest, isometrische Kraftmessung, impedanzanalytische Verfahren, Blutwerte, Lebensqualität und Fatigue.

3.5.1 Körpergewicht

Die mittlere Veränderung des Körpergewichts im Beobachtungszeitraum ist unter Angabe von Mittelwerten (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) in Tabelle 3 dargestellt:

Tabelle 3: Körpergewicht in kg

Parameter	Interventions- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontroll- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Körpergewicht 6 Monate vorher	80,0 \pm 11,3	75,2 \pm 14,8	0,510
Körpergewicht prä	73,3 \pm 11,6	70,8 \pm 14,3	
Körpergewicht post	70,0 \pm 12,4	66,0 \pm 12,9	
Körpergewicht follow-up	69,7 \pm 11,1	65,9 \pm 13,5	

Das Körpergewicht der Interventionsgruppe sank im Mittel von 80,0 kg auf 69,7 kg um 13 %, das der Kontrollgruppe von 75,2 kg auf 65,9 kg um 12 %. Der mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung berechnete Unterschied zwischen den beiden Gruppen nach der follow-up Messung ergab einen P-Wert von 0,510. Die Entwicklung des Körpergewichts der Studienteilnehmer ist in Abbildung 4 dargestellt.

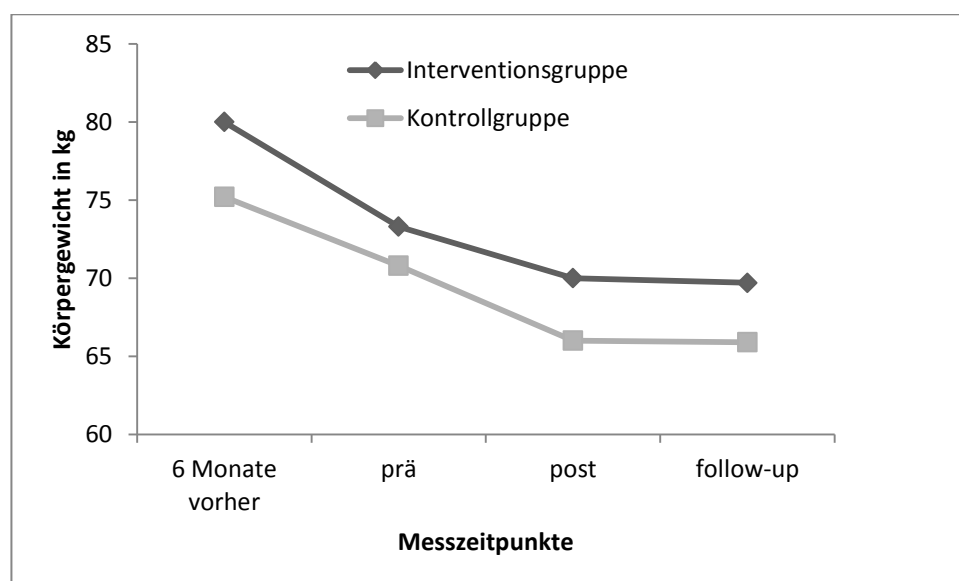


Abbildung 4: Entwicklung des Körpergewichts im Beobachtungszeitraum

3.5.2 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest als zentrales Assessment der funktionellen Leistungsfähigkeit wird ergänzt durch weitere Bewertungen (Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Dyspnoe, Fatigue), die sowohl direkt vor als auch unmittelbar nach dem 6-Minuten-Gehtest durchgeführt werden.

Die Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) des 6-Minuten-Gehtests zu den drei Messzeitpunkten der beiden Studiengruppen sind in Tabelle 4 dargestellt:

Tabelle 4: 6-Minuten-Gehtest in Meter

Parameter	Interventions- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontroll- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
6-Minuten Gehtest prä	500 \pm 77	450 \pm 119	0,282
6-Minuten Gehtest post	487 \pm 80	437 \pm 142	
6-Minuten Gehtest follow-up	523 \pm 88	463 \pm 152	

Die durchschnittliche prozentuale Zunahme der Gehstrecke betrug zum Messzeitpunkt T₃ in der Interventionsgruppe 5 % und in der Kontrollgruppe 3 %. Mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung wurde ein P-Wert von 0,282 zwischen den beiden Gruppen zum T₃-Messzeitpunkt berechnet. Die Entwicklung der Gehstrecke ist in Abbildung 5 dargestellt:

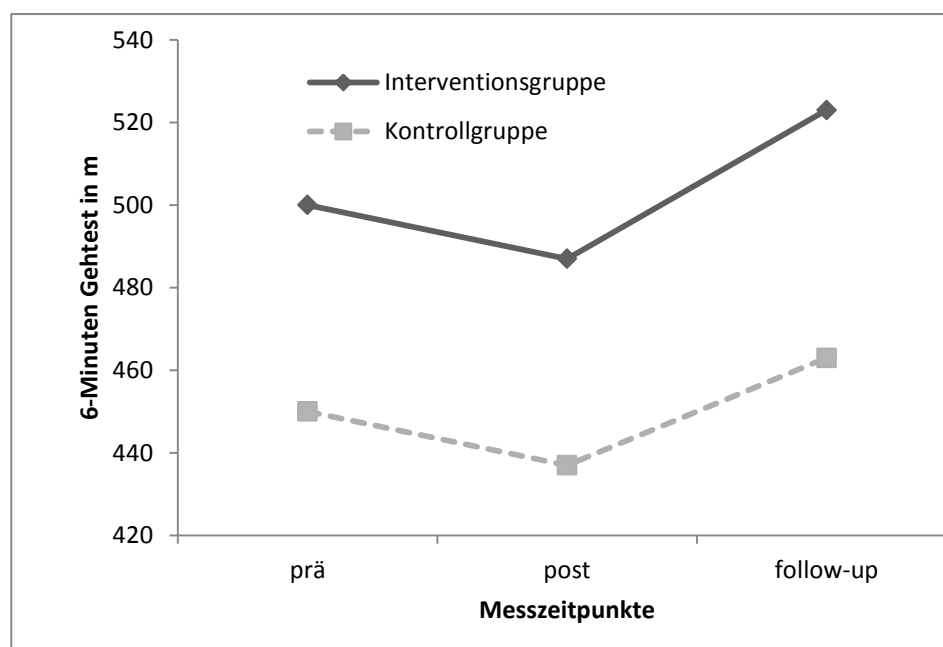


Abbildung 5: Entwicklung der Gehstrecke im Studienzeitraum

Es bleibt insgesamt festzuhalten, dass beide Gruppen während der Bestrahlungsphase (T₁-T₂) eine 3 %-ige Reduktion der Gehstrecke aufweisen. Bis zum Zeitpunkt T₃ konnten die ursprünglichen Leistungen übertroffen werden.

Herzfrequenz

Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) der Herzfrequenz vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest der beiden Studiengruppen zu den Zeitpunkten T_1 , T_2 und T_3 :

Tabelle 5: Herzfrequenz in Schläge/min

Parameter	Interventions- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontroll- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Herzfrequenz vor dem 6-Minuten-Gehtest prä	78,7 \pm 6,9	78,7 \pm 9,0	0,901
Herzfrequenz vor dem 6-Minuten-Gehtest post	79,6 \pm 9,4	78,0 \pm 23,5	
Herzfrequenz vor dem 6-Minuten-Gehtest follow-up	81,0 \pm 13,5	80,6 \pm 16,8	
Herzfrequenz nach dem 6-Minuten-Gehtest prä	102,8 \pm 10,6	102,5 \pm 22,9	0,766
Herzfrequenz nach dem 6-Minuten-Gehtest post	102,3 \pm 12,2	103,6 \pm 28,5	
Herzfrequenz nach dem 6-Minuten-Gehtest follow-up	103,5 \pm 13,1	109,7 \pm 23,4	

Die relative prozentuale Zunahme der Herzfrequenz im Vergleich vor und nach dem 6-Minuten Gehtest beträgt in der Interventionsgruppe zum Messzeitpunkt $T_1 = 31 \%$, $T_2 = 29 \%$ und $T_3 = 36 \%$, in der Kontrollgruppe zum Messzeitpunkt $T_1 = 30 \%$, $T_2 = 33 \%$, $T_3 = 36 \%$.

Abbildung 6 zeigt graphisch den zeitlichen Verlauf der Herzfrequenzen der beiden Studiengruppen vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest zu den drei Messzeitpunkten.

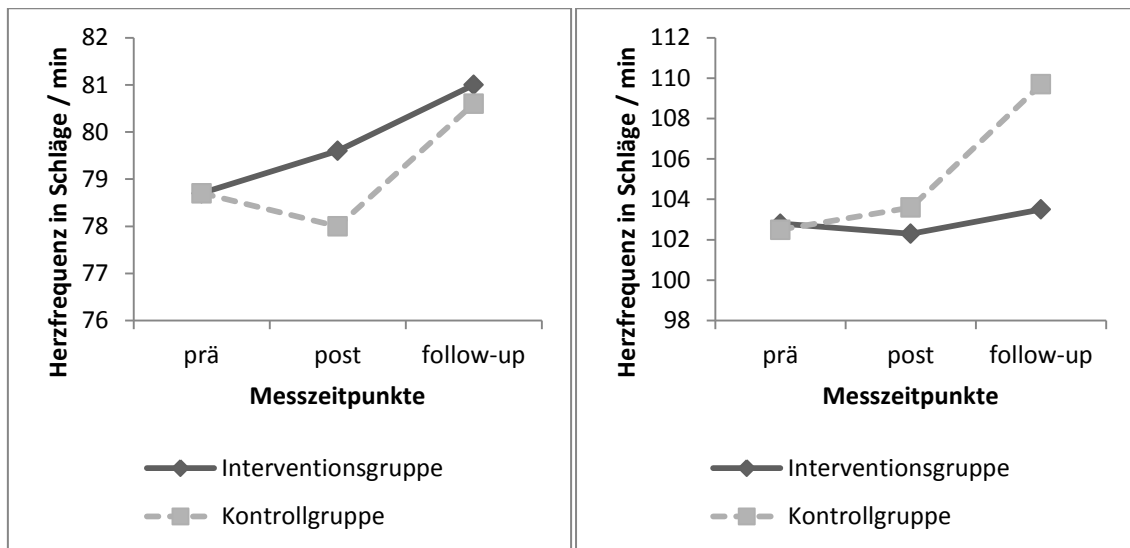


Abbildung 6: Entwicklung der Herzfrequenz vor (links) und nach (rechts) dem 6-Minuten-Gehtest im Studienzeitraum

Sauerstoffsättigung

Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) der Sauerstoffsättigung, die jeweils vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest für die Interventions- und die Kontrollgruppe zu den drei Messzeitpunkten gemessen wurde.

Tabelle 6: Sauerstoffsättigung in %

Parameter	Interventionsgruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontrollgruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Sauerstoffsättigung vor dem 6-Minuten-Gehtest prä	97,5 \pm 1,4	97,0 \pm 1,8	0,035
Sauerstoffsättigung vor dem 6-Minuten-Gehtest post	97,4 \pm 2,0	94,6 \pm 3,8	
Sauerstoffsättigung vor dem 6-Minuten-Gehtest follow-up	97,2 \pm 1,6	94,9 \pm 3,3	
Sauerstoffsättigung nach dem 6-Minuten-Gehtest prä	97,4 \pm 1,3	95,5 \pm 5,1	0,459
Sauerstoffsättigung nach dem 6-Minuten-Gehtest post	95,6 \pm 4,8	94,0 \pm 5,1	
Sauerstoffsättigung nach dem 6-Minuten-Gehtest follow-up	94,6 \pm 5,6	94,3 \pm 5,8	

Während in der trainierenden Gruppe die Sauerstoffsättigung vor dem 6-Minuten-Gehtest mit einer Abnahme von 0,3 % zwischen den Messzeitpunkten T_1 und T_3 praktische konstant blieb (nach dem 6-Minuten-Gehtest 3 %), sanken in der nicht betreuten Gruppe die gemessenen Werte vor dem 6-Minuten-

Gehtest um 2 % (nach dem 6-Minuten Gehtest um 1 %). Die mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung zu den Zeitpunkten T₁ und follow-up zwischen den Gruppen errechneten P-Werte ergaben 0,459 in Bezug auf die Sauerstoffsättigung nach dem 6-Minuten-Gehtest und vor dem 6-Minuten-Gehtest 0,035. Abbildung 7 zeigt graphisch den zeitlichen Verlauf der Sauerstoffsättigungswerte jeweils vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest der beiden Studiengruppen zu den drei Messzeitpunkten.

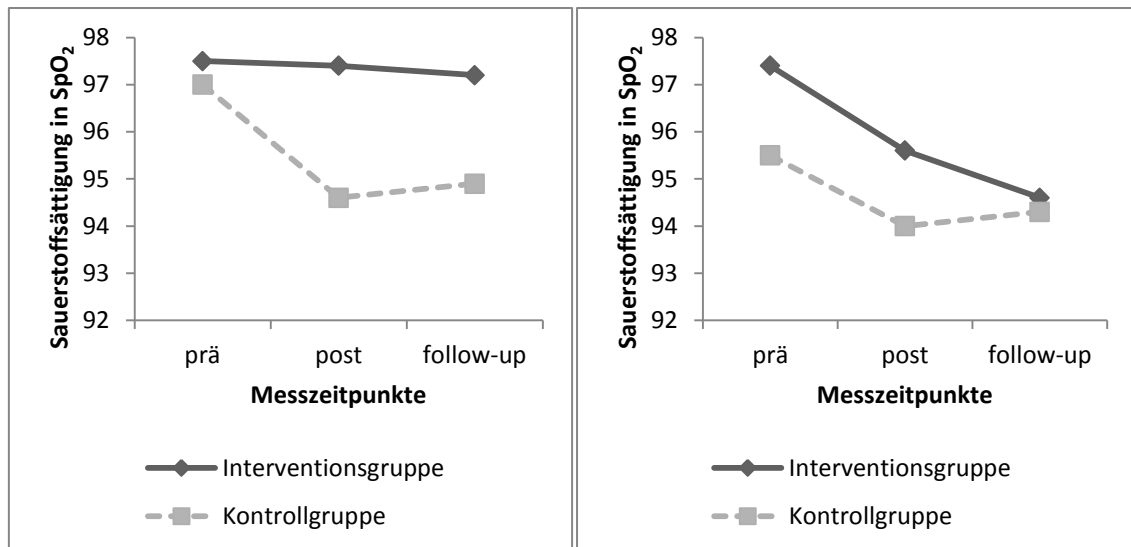


Abbildung 7: Entwicklung der Sauerstoffsättigung vor (links) und nach (rechts) dem 6-Minuten-Gehtest im Studienzeitraum

Dyspnoe

Die Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) der Dyspnoe vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest zu den drei Messzeitpunkten sind in Tabelle 7 aufgeführt:

Tabelle 7: Dyspnoe in NRS (0 - 10)

Parameter	Interventions- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontroll- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Dyspnoe vor dem 6-Minuten-Gehtest prä	2,1 \pm 1,9	1,1 \pm 1,9	0,390
Dyspnoe vor dem 6-Minuten-Gehtest post	2,4 \pm 2,2	1,9 \pm 2,2	
Dyspnoe vor dem 6-Minuten-Gehtest follow-up	1,9 \pm 2,6	1,7 \pm 2,5	
Dyspnoe nach dem 6-Minuten-Gehtest prä	5,0 \pm 2,2	3,7 \pm 1,3	0,295
Dyspnoe nach dem 6-Minuten-Gehtest post	5,0 \pm 1,6	4,8 \pm 1,8	
Dyspnoe nach dem 6-Minuten-Gehtest follow-up	4,9 \pm 2,0	4,4 \pm 1,5	

Die Veränderung der Dyspnoe vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest zwischen T₁ und T₃ wurde durch Varianzanalyse mit Messwiederholung berechnet und ergab zwischen beiden Gruppen p=0,390 bzw. p=0,295. Eine graphische Darstellung der Werte für die Dyspnoe ist Abbildung 8 zu entnehmen. Die relative Zunahme vor dem 6-Minuten-Gehtest betrug in der Kontrollgruppe 55 %, in der Interventionsgruppe nahmen die Werte um 10 % ab. Die Zunahme der Dyspnoe nach dem 6-Minuten-Gehtest in der Kontrollgruppe im Studienzeitraum betrug 19 %, in der Interventionsgruppe nahm sie um 2 % ab.

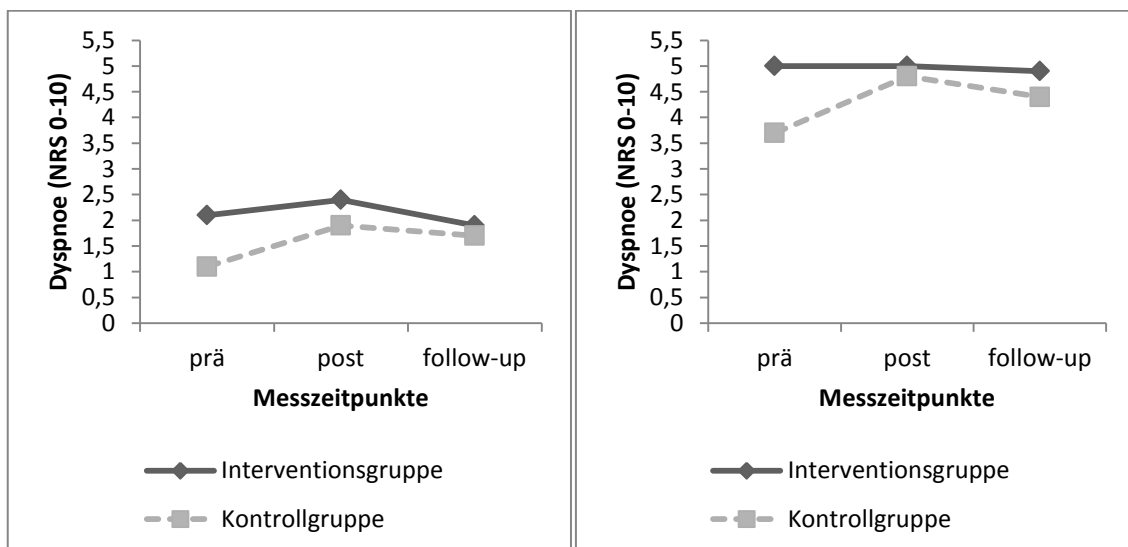


Abbildung 8: Entwicklung der Dyspnoe vor (links) und nach (rechts) dem 6-Minuten-Gehtest im Studienzeitraum

Fatigue

Die mittlere Veränderung des Fatigue-Wertes vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest im Studienzeitraum ist unter Angabe von Mittelwerten (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) in Tabelle 8 dargestellt:

Tabelle 8: Fatigue in NRS (0 - 10)

Parameter	Interventions- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontroll- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Fatigue vor dem 6-Minuten-Gehtest prä	1,8 \pm 1,9	1,6 \pm 2,2	0,709
Fatigue vor dem 6-Minuten-Gehtest post	3,5 \pm 2,6	3,1 \pm 2,7	
Fatigue vor dem 6-Minuten-Gehtest follow-up	2,2 \pm 2,3	1,9 \pm 2,6	
Fatigue nach dem 6-Minuten-Gehtest prä	1,4 \pm 2,6	1,4 \pm 2,3	1,000
Fatigue nach dem 6-Minuten-Gehtest post	3,4 \pm 3,0	3,3 \pm 2,9	
Fatigue nach dem 6-Minuten-Gehtest follow-up	2,1 \pm 2,8	2,2 \pm 3,1	

Zwischen den beiden Gruppen betrug der P-Wert vor dem 6-Minuten-Gehtest 0,709 und danach 1,000. Die durchschnittliche prozentuale Zunahme der Fatigue zwischen T_1 und T_2 der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe vor dem 6-Minuten-Gehtest ergab gleichermaßen 94 %. Nach dem 6-Minuten-Gehtest stieg die Fatigue im gleichen Zeitraum bei der Interventionsgruppe um 143 %, bei der Kontrollgruppe um 138 %.

Abschließend ist in Abbildung 9 der zeitliche Verlauf der Fatigue-Werte vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest in den beiden Gruppen zu allen drei Messzeitpunkten dargestellt:

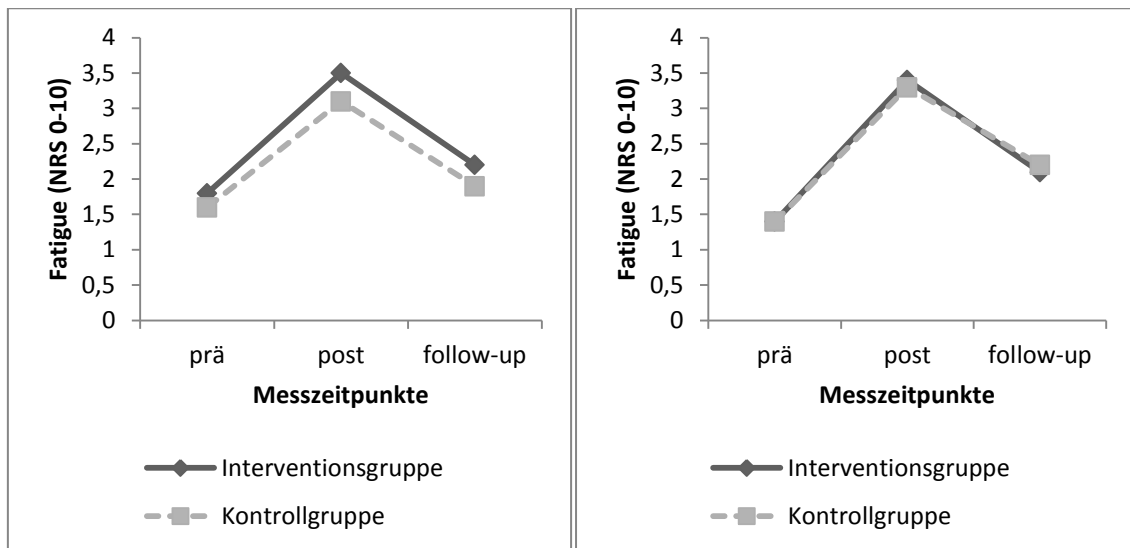


Abbildung 9: Entwicklung der Fatigue vor (links) und nach (rechts) dem 6-Minuten-Gehtest im Studienzeitraum

3.5.3 Isometrische Kraftmessung

Es werden vergleichende Ergebnisse der isometrischen Kraftmessung für die obere und untere Extremität dargestellt.

Tabelle 9 zeigt Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) der isometrischen Kraftmessung von linken und rechten Ellbogenflexoren der Interventions- und Kontrollgruppe.

Tabelle 9: Isometrische Kraftmessung der oberen Extremität beidseits in Kp

Parameter	Interventions- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontroll- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Linksseitige isometrische Ellbogenflexion prä	20,0 \pm 4,2	17,9 \pm 7,2	0,344
Linksseitige isometrische Ellbogenflexion post	19,8 \pm 3,7	16,5 \pm 7,0	
Linksseitige isometrische Ellbogenflexion follow-up	19,9 \pm 3,2	17,8 \pm 8,8	
Rechtsseitige isometrische Ellbogenflexion prä	20,6 \pm 3,9	16,9 \pm 7,3	0,269
Rechtsseitige isometrische Ellbogenflexion post	19,5 \pm 4,1	16,7 \pm 8,1	
Rechtsseitige isometrische Ellbogenflexion follow-up	19,6 \pm 3,6	17,1 \pm 8,0	

Während in der trainierenden Gruppe die Abnahme der linksseitigen Kraft 1 % (rechtsseitig 5 %) betrug, sanken in der nicht-trainierenden Gruppe die gemes-

senen Werte ebenfalls um 1 % (rechtsseitige Zunahme um 1 %). Der durch Varianzanalyse mit Messwiederholung ermittelte Unterschied zu den Zeitpunkten T₁ und T₃ zwischen den Gruppen war nicht signifikant in Bezug auf die isometrische Kraft der Ellbogenflexoren und ergab linksseitig einen P-Wert von 0,344 und rechtsseitig 0,269. Abbildung 10 zeigt graphisch den zeitlichen Verlauf der Kraftmessung der beiden Studiengruppen zu den drei Messzeitpunkten.

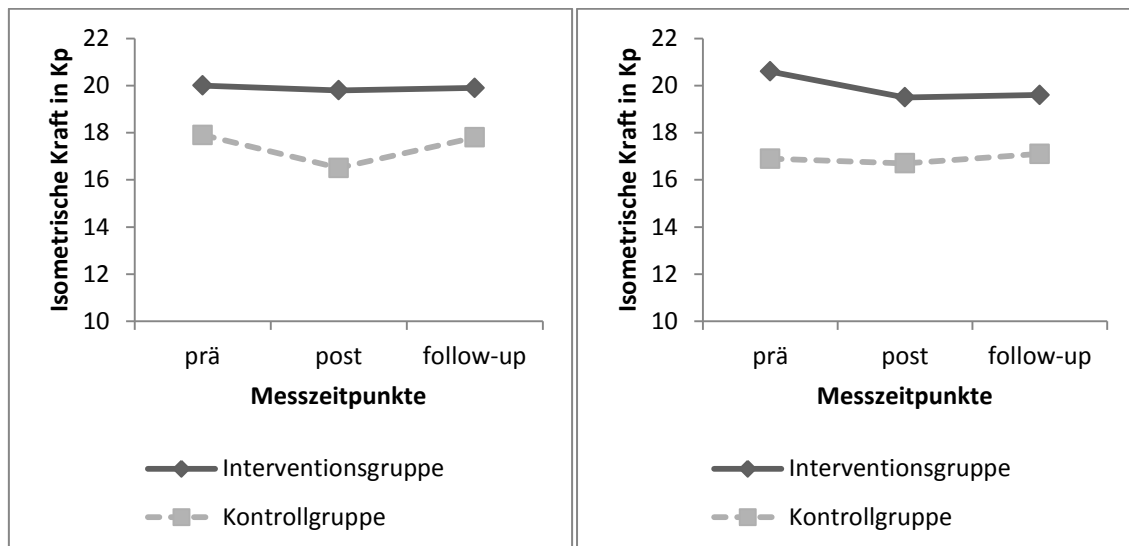


Abbildung 10: Entwicklung der isometrischen Kraft der linken Ellbogenflexoren (links) und rechten Ellbogenflexoren (rechts) im Studienzeitraum

Tabelle 10 zeigt Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) der isometrischen Kraftmessung von linken und rechten Knieextensoren der Interventions- und Kontrollgruppe.

Tabelle 10: Isometrische Kraftmessung der unteren Extremität beidseits in Kp

Parameter	Interventions- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontroll- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Linksseitige isometrische Knieextension prä	34,7 \pm 11,3	25,3 \pm 11,1	0,225
Linksseitige isometrische Knieextension post	29,1 \pm 7,0	24,4 \pm 12,0	
Linksseitige isometrische Knieextension follow-up	28,8 \pm 8,8	25,9 \pm 13,5	

Rechtsseitige isometrische Knieextension prä	33,3 ± 11,1	27,1 ± 12,4	0,623
Rechtsseitige isometrische Knieextension post	29,2 ± 8,4	27,4 ± 13,9	
Rechtsseitige isometrische Knieextension follow-up	27,9 ± 11,3	28,3 ± 14,9	

Während in der trainierenden Gruppe die Abnahme der linksseitigen Kraft 17 % (rechtsseitig 16 %) betrug, stiegen in der nicht-trainierenden Gruppe die gemessenen Werte um 2 % (rechtsseitige Zunahme um 4 %). Der durch Varianzanalyse mit Messwiederholung ermittelte Unterschied zu den Zeitpunkten T₁ und T₃ zwischen den Gruppen war nicht signifikant in Bezug auf die linksseitige (p=0,225) und rechtsseitige (p=0,623) isometrische Kraft der Knieextensoren. Abbildung 11 zeigt graphisch den zeitlichen Verlauf der Kraftmessung der beiden Studiengruppen zu den drei Messzeitpunkten.

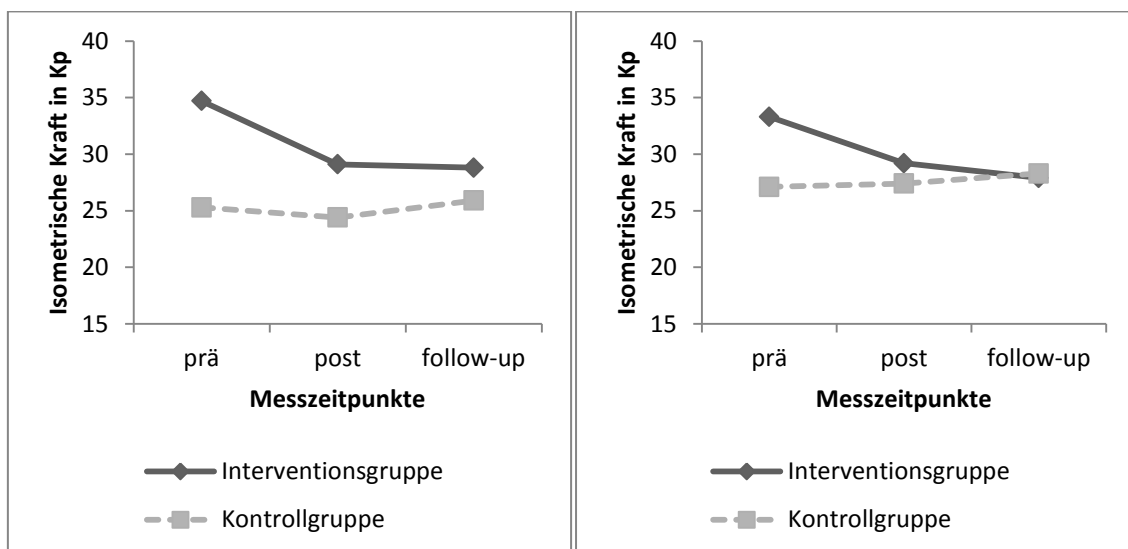


Abbildung 11: Entwicklung der isometrischen Kraft der linken Knieextensoren (links) und rechten Knieextensoren (rechts) im Studienzeitraum

3.5.4 Bioelektrische Impedanzanalyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse des impedanzanalytischen Verfahrens für Phasenwinkel, fettfreie Masse, Fettmasse, Muskelmasse, extra-zelluläre Masse, extra-zelluläres Wasser und Gesamtkörperwasser aufgeführt.

Phasenwinkel

Die Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) des Phasenwinkels zu den drei Messzeitpunkten sind in Tabelle 11 dargestellt:

Tabelle 11: Phasenwinkel in Grad (Bioelektrische Impedanzanalyse)

Parameter	Interventionsgruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontrollgruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Phasenwinkel prä	4,4 \pm 0,7	4,6 \pm 1,5	0,703
Phasenwinkel post	4,0 \pm 0,9	3,9 \pm 1,3	
Phasenwinkel follow-up	4,0 \pm 0,6	4,4 \pm 1,2	

Die Abnahme des Phasenwinkels zwischen T_1 und T_3 ergab im Vergleich der beiden Gruppen durch Varianzanalyse mit Messwiederholung einen P-Wert von 0,703. Die relative Abnahme betrug in der Interventionsgruppe 9 % und in der Kontrollgruppe 4 %. Im Zeitraum T_2 zu T_3 stieg der Phasenwinkel der Kontrollgruppe um 13 %, wohingegen der Phasenwinkel in der Interventionsgruppe stabil blieb.

Eine graphische Darstellung des Phasenwinkels ist Abbildung 12 zu entnehmen.

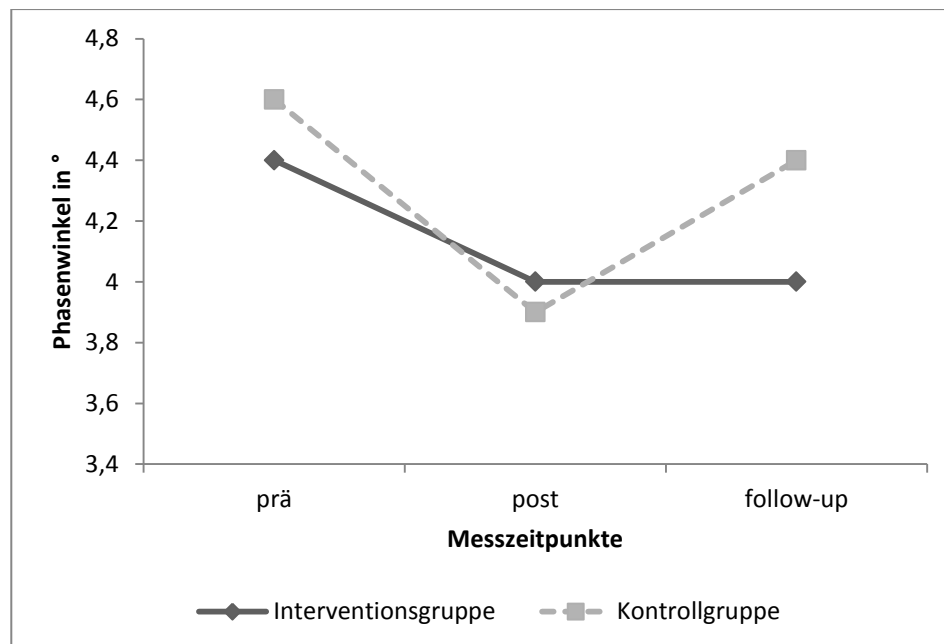


Abbildung 12: Entwicklung des Phasenwinkels im Studienzeitraum

Fettfreie Masse

Tabelle 12 zeigt Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) der fettfreien Masse der beiden Studiengruppen zu allen drei Messzeitpunkten.

Tabelle 12: Fettfreie Masse in kg (Bioelektrische Impedanzanalyse)

Parameter	Interventions- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontroll- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Fettfreie Masse prä	58,6 \pm 4,9	54,4 \pm 12,5	0,267
Fettfreie Masse post	57,8 \pm 8,9	53,5 \pm 11,9	
Fettfreie Masse follow-up	59,1 \pm 7,1	52,7 \pm 12,1	

Während sich die fettfreie Masse in der Interventionsgruppe im Beobachtungszeitraum um 1 % steigerte, nahm sie in der nicht betreuten Gruppe um 3 % ab. Der mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung berechnete Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab einen P-Wert von 0,267.

Die Entwicklung der fettfreien Masse ist in Abbildung 13 dargestellt:

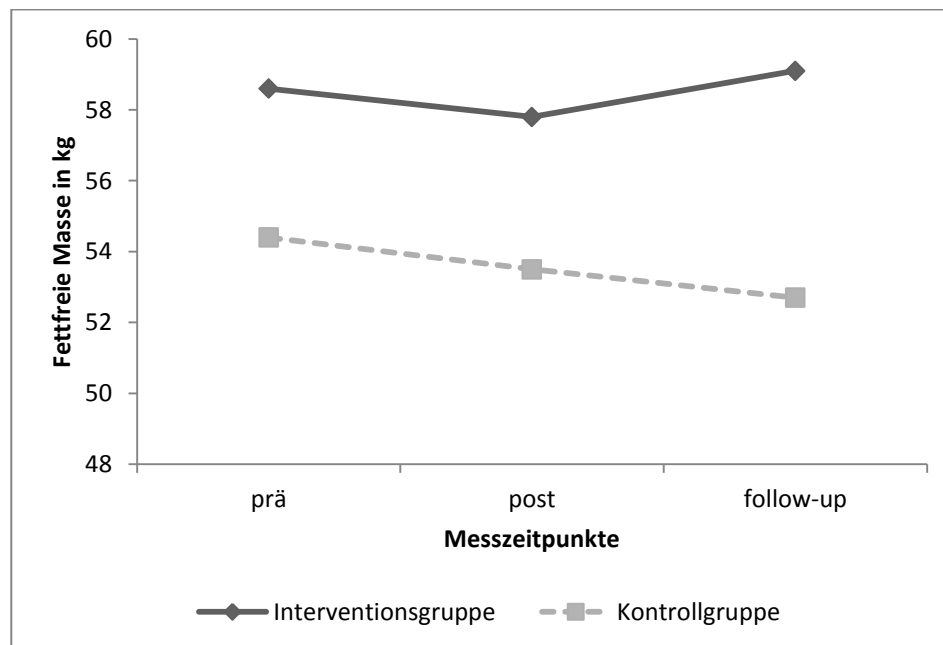


Abbildung 13: Entwicklung der fettfreien Masse im Studienzeitraum

Fettmasse

Die mittlere Veränderung der Fettmasse im Beobachtungszeitraum ist unter der Angabe von Mittelwerten (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) in folgender Tabelle 13 dargestellt:

Tabelle 13: Fettmasse in kg (Bioelektrische Impedanzanalyse)

Parameter	Interventionsgruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontrollgruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Fettmasse prä	14,7 \pm 8,6	16,4 \pm 7,0	0,545
Fettmasse post	12,1 \pm 7,0	12,9 \pm 6,2	
Fettmasse follow-up	10,2 \pm 6,6	13,2 \pm 5,3	

Die Interventionsgruppe zeigt einen Verlust von 30 % an Fettmasse, die Kontrollgruppe nahm 20 % an Fettmasse im Beobachtungszeitraum ab. Im Zeitfenster T₂ zu T₃ steigerte die nicht betreute Gruppe ihre Fettmasse um 2 % und die Interventionsgruppe nahm 16 % ab.

Abschließend ist in Abbildung 14 der zeitliche Verlauf der Fettmasseentwicklung in den beiden Gruppen zu allen drei Messzeitpunkten dargestellt:

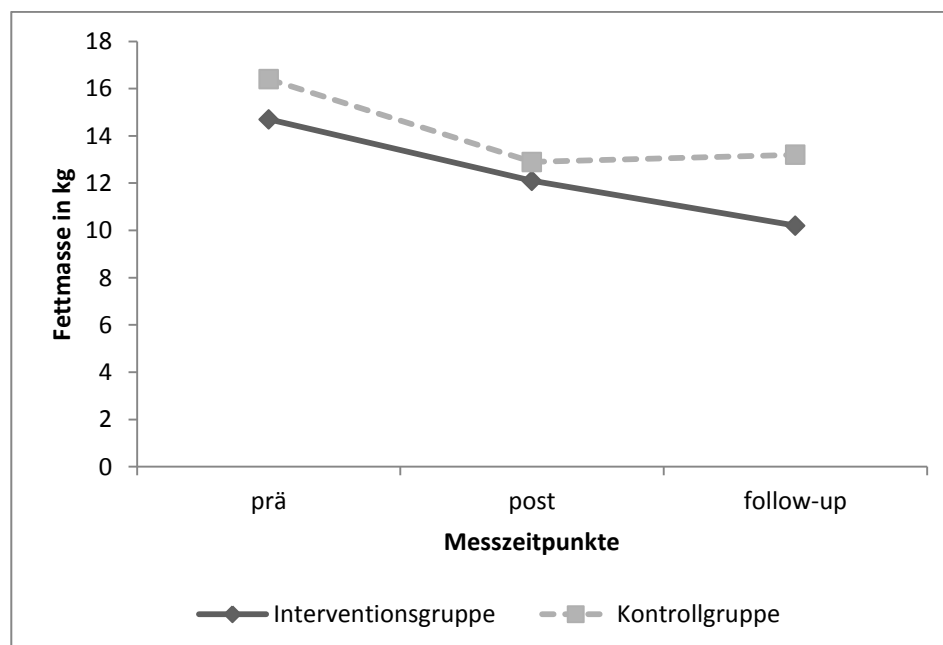


Abbildung 14: Entwicklung der Fettmasse im Studienzeitraum

Muskelmasse

Tabelle 14 zeigt Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) der Muskelmasse der beiden Studiengruppen innerhalb des Studienzeitraums:

Tabelle 14: Muskelmasse in kg (Bioelektrische Impedanzanalyse)

Parameter	Interventionsgruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontrollgruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Muskelmasse prä	33,4 \pm 4,5	31,6 \pm 11,2	0,600
Muskelmasse post	30,9 \pm 4,4	29,0 \pm 8,3	
Muskelmasse follow-up	31,5 \pm 5,1	29,9 \pm 9,9	

Die Abnahme der Muskelmasse im Studienzeitraum betrug in beiden Gruppen 5 %. Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab einen P-Wert von 0,600. Abbildung 15 zeigt den graphischen Verlauf der Muskelmasse der beiden Studiengruppen zu den drei Messzeitpunkten.

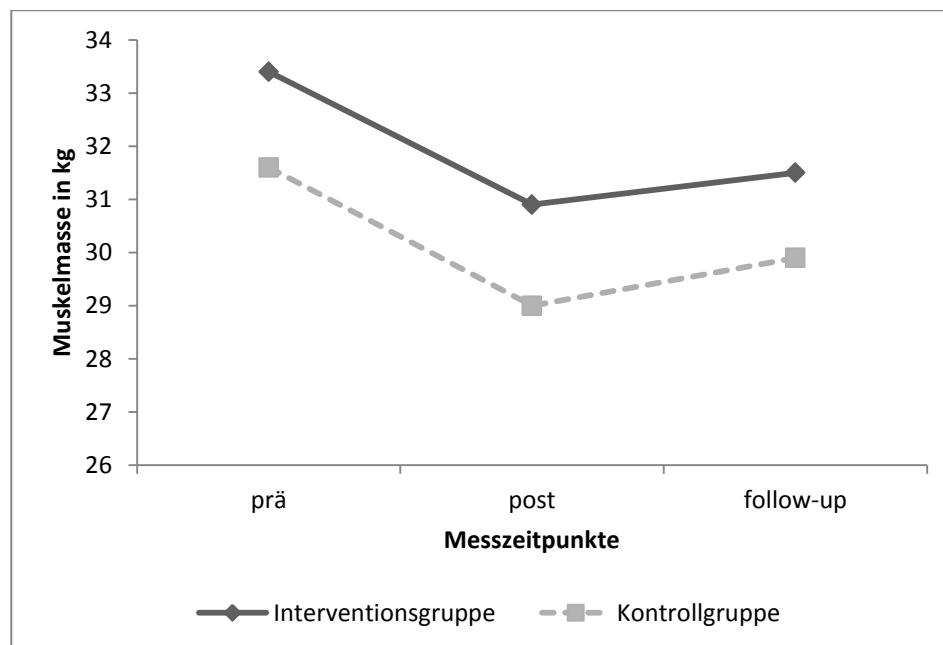


Abbildung 15: Entwicklung der Muskelmasse im Studienzeitraum

Extra-zelluläre Masse

Die Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) der extra-zellulären Masse zu den drei Messzeitpunkten der beiden Studiengruppen sind in Tabelle 15 dargestellt:

Tabelle 15: Extra-zelluläre Masse in kg (Bioelektrische Impedanzanalyse)

Parameter	Interventionsgruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontrollgruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Extra-zelluläre Masse prä	32,5 ± 3,9	29,6 ± 6,3	0,185
Extra-zelluläre Masse post	34,0 ± 7,6	31,2 ± 7,1	
Extra-zelluläre Masse follow-up	34,8 ± 5,1	30,2 ± 5,8	

Während es in der Interventionsgruppe zu einer mittleren Zunahme der extra-zellulären Masse um 7 % kam, stieg sie in der Kontrollgruppe um 2 % an.

Der mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung errechnete Unterschied zwischen den Gruppen ergab einen P-Wert von 0,185. Abbildung 16 zeigt abschließend den Verlauf der extra-zellulären Masseentwicklung der beiden Gruppen im Studienzeitraum.

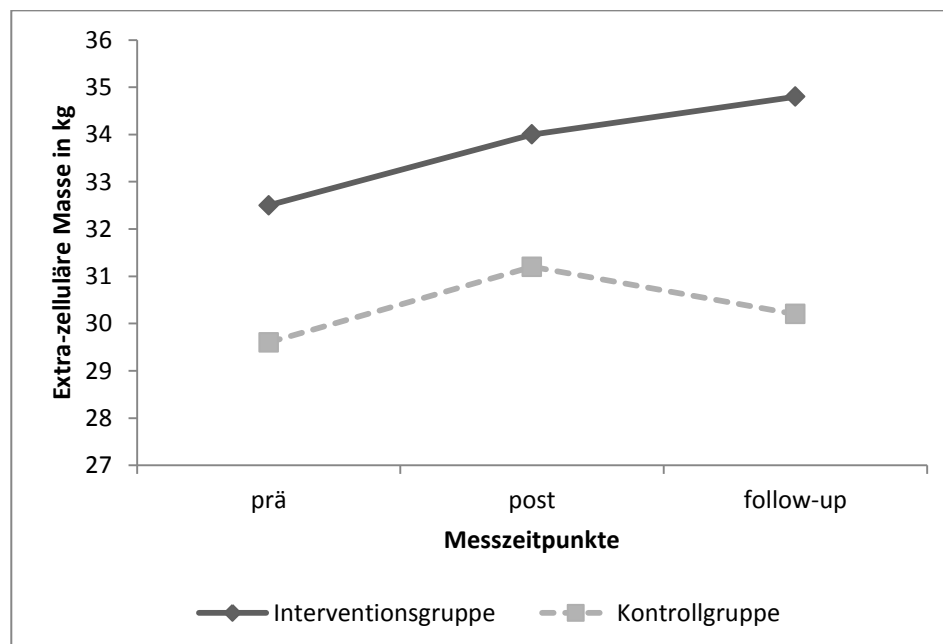


Abbildung 16: Entwicklung der extra-zellulären Masse im Studienzeitraum

Extra-zelluläres Wasser

Tabelle 16 zeigt Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) des extra-zellulären Wassers der Interventions- und Kontrollgruppe.

Tabelle 16: Extra-zelluläres Wasser in Liter (Bioelektrische Impedanzanalyse)

Parameter	Interventions- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontroll- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Extra-zelluläres Wasser prä	24,9 \pm 3,4	22,5 \pm 5,1	0,209
Extra-zelluläres Wasser post	25,8 \pm 6,0	24,1 \pm 6,4	
Extra-zelluläres Wasser follow-up	26,3 \pm 3,8	22,3 \pm 4,9	

Während in der betreuten Gruppe die Zunahme des extra-zellulären Wassers 6 % betrug, sanken in der nicht betreuten Gruppe die gemessenen Werte um 1 %. Der mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung ermittelte Unterschied zu den Zeitpunkten T₁ und T₃ zwischen den Gruppen war nicht signifikant in Bezug auf das extra-zelluläre Wasser (p=0,209). Abbildung 17 zeigt graphisch den zeitlichen Verlauf der Werte des extra-zellulären Wassers der beiden Studiengruppen zu den drei Messzeitpunkten.

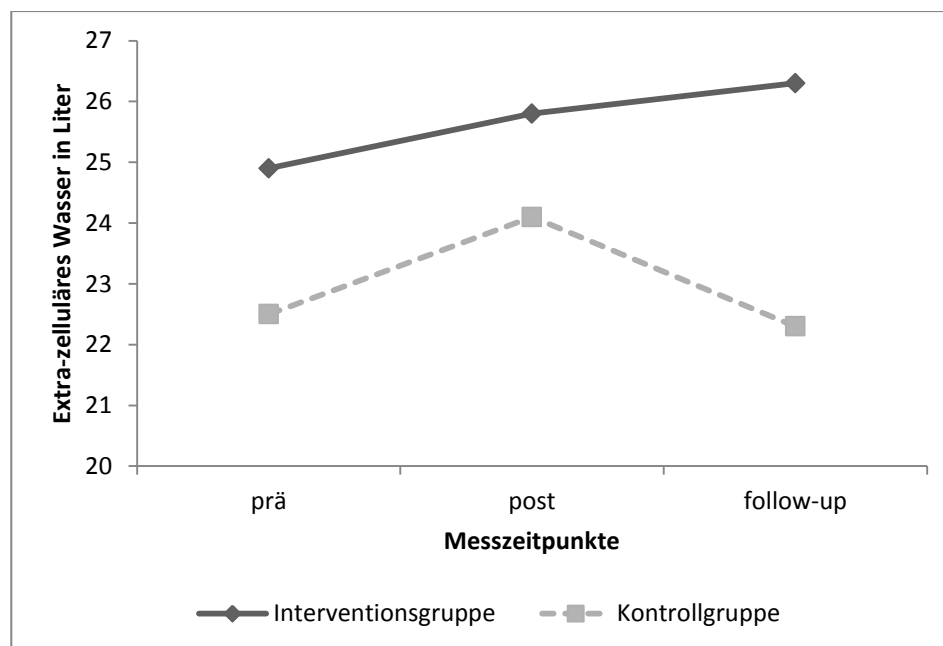


Abbildung 17: Entwicklung des extra-zellulären Wassers im Studienzeitraum

Gesamtkörperwasser

Tabelle 17 zeigt die Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) des Gesamtkörperwassers der beiden Studiengruppen zu den Zeitpunkten T_1 , T_2 und follow-up:

Tabelle 17: Gesamtkörperwasser in Liter (Bioelektrische Impedanzanalyse)

Parameter	Interventions- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontroll- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Gesamtkörperwasser prä	45,7 \pm 4,2	41,9 \pm 8,8	0,215
Gesamtkörperwasser post	44,6 \pm 7,1	41,2 \pm 8,6	
Gesamtkörperwasser follow-up	45,6 \pm 5,6	41,0 \pm 8,7	

Die Abnahme des Gesamtkörperwassers in der Kontrollgruppe im Studienzeitraum betrug 2 %, während es sich in der Interventionsgruppe im Vergleich T_1 zu T_3 praktisch nicht veränderte. Statistisch ist der Unterschied nicht signifikant ($p=0,215$). Abbildung 18 zeigt den graphischen Verlauf des Gesamtkörperwassers durch die bioelektrische Impedanzanalyse zu den drei Messzeitpunkten.

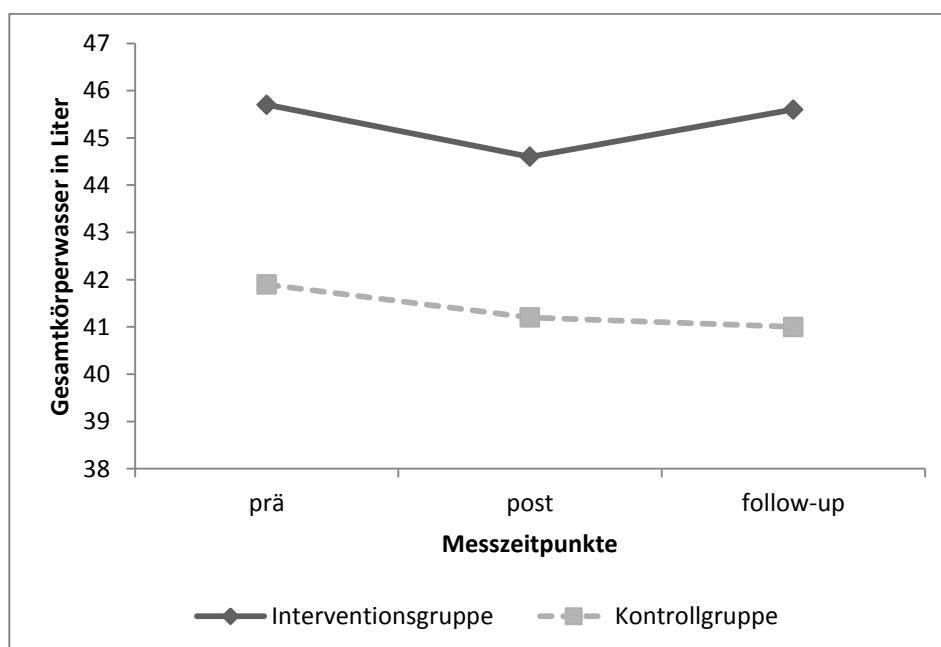


Abbildung 18: Entwicklung des Gesamtkörperwassers im Studienzeitraum

3.5.5 Blutwerte

Die im Rahmen der routinemäßigen Blutuntersuchungen festgestellten Werte für Hämoglobin, C-reaktives Protein und Interleukin-6 werden dargestellt. Die jeweiligen Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) zu zwei Messzeitpunkten der beiden Studiengruppen sind in Tabelle 18 aufgeführt:

Tabelle 18: Blutwerte

Parameter	Interventions- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontroll- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Hämoglobin			
Hämoglobin in g/dl prä	13,3 ± 1,8	13,5 ± 0,7	0,496
Hämoglobin in g/dl post	12,2 ± 1,8	12,7 ± 1,2	
C-reaktives Protein			
CRP in mg/dl prä	1,01 ± 1,64	1,08 ± 1,49	0,539
CRP in mg/dl post	3,20 ± 2,33	2,14 ± 3,04	
Interleukin-6			
Interleukin-6 in pg/ml prä	15,2 ± 23,4	10,9 ± 9,5	0,901
Interleukin-6 in pg/ml post	22,3 ± 21,9	24,4 ± 28,8	

Die durchschnittliche prozentuale Abnahme des Hämoglobins betrug in der Interventionsgruppe 8 % und in der Kontrollgruppe 6 %. Der mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung berechnete Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,496$). Die durchschnittliche prozentuale Erhöhung des CRP betrug 217 % in der Interventionsgruppe und 98 % in der Kontrollgruppe. Der mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung berechnete Unterschied zwischen den beiden Gruppen zur T₂-Messung ist nicht signifikant ($p=0,539$). Die Zunahme des Interleukin-6 im Beobachtungszeitraum ist in der Kontrollgruppe nicht signifikant stärker als in der Interventionsgruppe ($p=0,901$). Die relative Zunahme betrug in der Interventionsgruppe 47 % und in der Kontrollgruppe 124 %. Die Entwicklung des Hämoglobins, CRP und des Interleukin-6 ist in Abbildung 19 dargestellt:

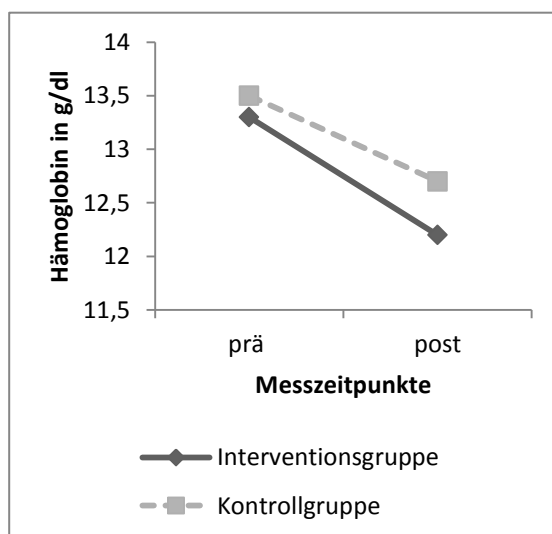
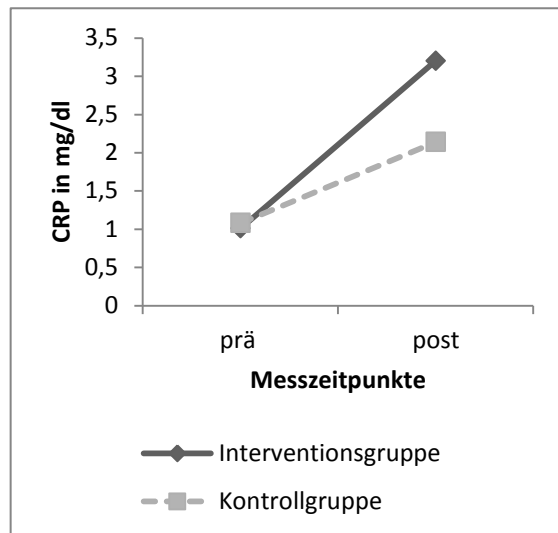
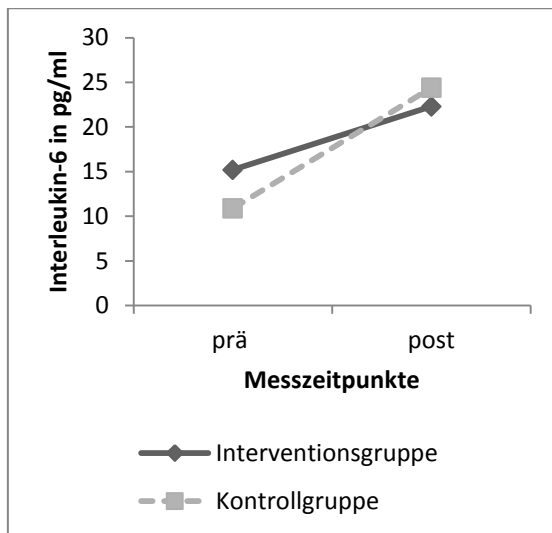


Abbildung 19: Entwicklung von Interleukin-6, CRP und Hämoglobin im Beobachtungszeitraum

3.5.6 Fragebögen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Fragebögen für Lebensqualität und Fatigue gezeigt.

Lebensqualität

Die Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) der Lebensqualität zu den drei Messzeitpunkten sind in Tabelle 19 dargestellt:

Tabelle 19: Lebensqualität in Trial Outcome Index (TOI, 0 - 104)

Parameter	Interventionsgruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontrollgruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Lebensqualität prä	69,0 \pm 19,8	73,5 \pm 22,3	0,891
Lebensqualität post	56,5 \pm 18,4	53,4 \pm 19,8	
Lebensqualität follow-up	64,4 \pm 18,4	59,5 \pm 26,5	

Die Abnahme der Lebensqualität ist in der Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant stärker als in der Interventionsgruppe (Varianzanalyse mit Messwiederholung, $p=0,891$). Die relative Abnahme zwischen T_1 und T_3 betrug in der Interventionsgruppe 7 % und in der Kontrollgruppe 19 %. Im Zeitraum zwischen T_1 und T_2 nahm die Lebensqualität der Kontrollgruppe um 27 % ab, während die Abnahme der Lebensqualität der Interventionsgruppe 18 % betrug. Eine graphische Darstellung der Lebensqualitätswerte ist Abbildung 20 zu entnehmen.

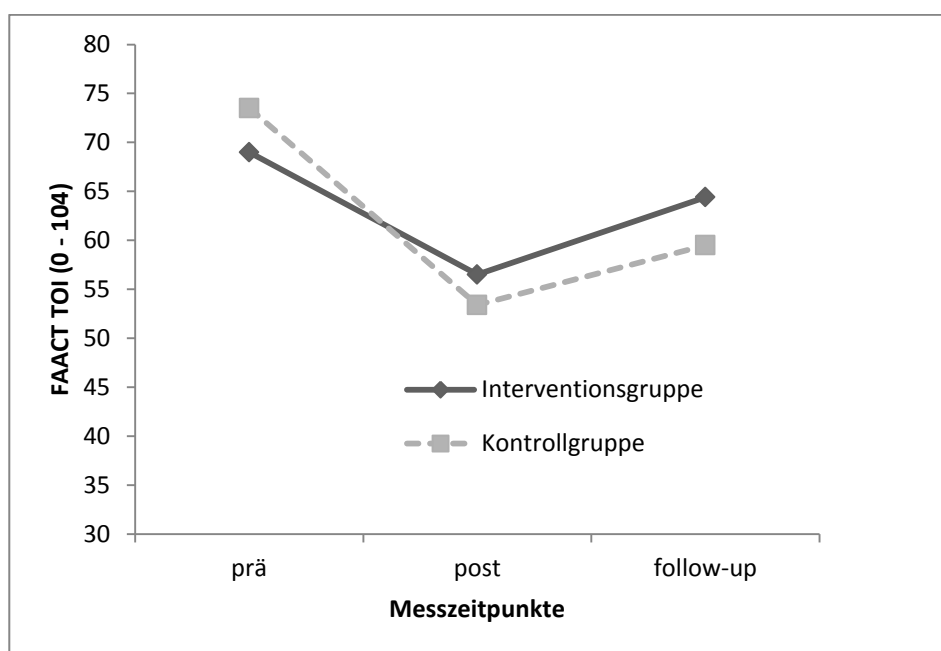


Abbildung 20: Entwicklung der Lebensqualität im Studienzeitraum

Fatigue

Tabelle 20 zeigt die Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (σ) der Kategorien allgemeine, körperliche und mentale Müdigkeit, sowie reduzierte Aktivität und reduzierte Motivation des Multidimensional Fatigue Inventory zu den drei Messzeitpunkten.

Tabelle 20: Multidimensional Fatigue Inventory (4 - 20)

Parameter	Interventions- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	Kontroll- gruppe (n=10), $\bar{x} \pm \sigma$	p-Wert
Allgemeine Müdigkeit prä	11,3 \pm 3,7	10,1 \pm 2,9	0,879
Allgemeine Müdigkeit post	12,3 \pm 5,3	14,1 \pm 3,5	
Allgemeine Müdigkeit follow-up	11,8 \pm 4,3	11,9 \pm 4,6	
Körperliche Müdigkeit prä	12,0 \pm 5,0	10,0 \pm 2,9	0,478
Körperliche Müdigkeit post	13,5 \pm 4,5	13,8 \pm 2,8	
Körperliche Müdigkeit follow-up	13,3 \pm 5,0	11,8 \pm 5,1	
Mentale Müdigkeit prä	7,6 \pm 4,9	8,3 \pm 3,4	0,696
Mentale Müdigkeit post	9,6 \pm 4,4	9,7 \pm 4,0	
Mentale Müdigkeit follow-up	8,3 \pm 2,3	9,2 \pm 2,3	
Reduzierte Aktivität prä	11,5 \pm 5,0	11,4 \pm 2,7	0,700
Reduzierte Aktivität post	13,1 \pm 4,8	14,8 \pm 2,8	
Reduzierte Aktivität follow-up	12,4 \pm 4,4	12,6 \pm 4,2	
Reduzierte Motivation prä	8,6 \pm 4,2	9,0 \pm 3,9	0,437
Reduzierte Motivation post	9,2 \pm 4,1	9,9 \pm 2,2	
Reduzierte Motivation follow-up	8,0 \pm 2,5	10,3 \pm 4,8	

Die Zunahme der allgemeinen ($p=0,879$), körperlichen ($p=0,478$) und mentalen ($p=0,696$) Müdigkeit ist zwischen T_1 und T_3 in der Interventionsgruppe nicht signifikant unterschiedlich (Varianzanalyse mit Messwiederholung) zu der Kontrollgruppe. Ebenso erhöhte sich die reduzierte Aktivität in beiden Gruppen (Kontrolle 8 %, Intervention 11 %) in einem nicht-signifikant unterschiedlichen Maß ($p=0,700$). In der Kategorie Reduzierte Motivation erreichte die Interventionsgruppe eine Abnahme um 7 %, die Kontrollgruppe zeigte hingegen eine Zunahme um 14 % zwischen T_1 und T_3 ($p=0,437$). Die Entwicklung der beschriebenen Kategorien des Multidimensional Fatigue Inventory ist in Abbildung 21 dargestellt:

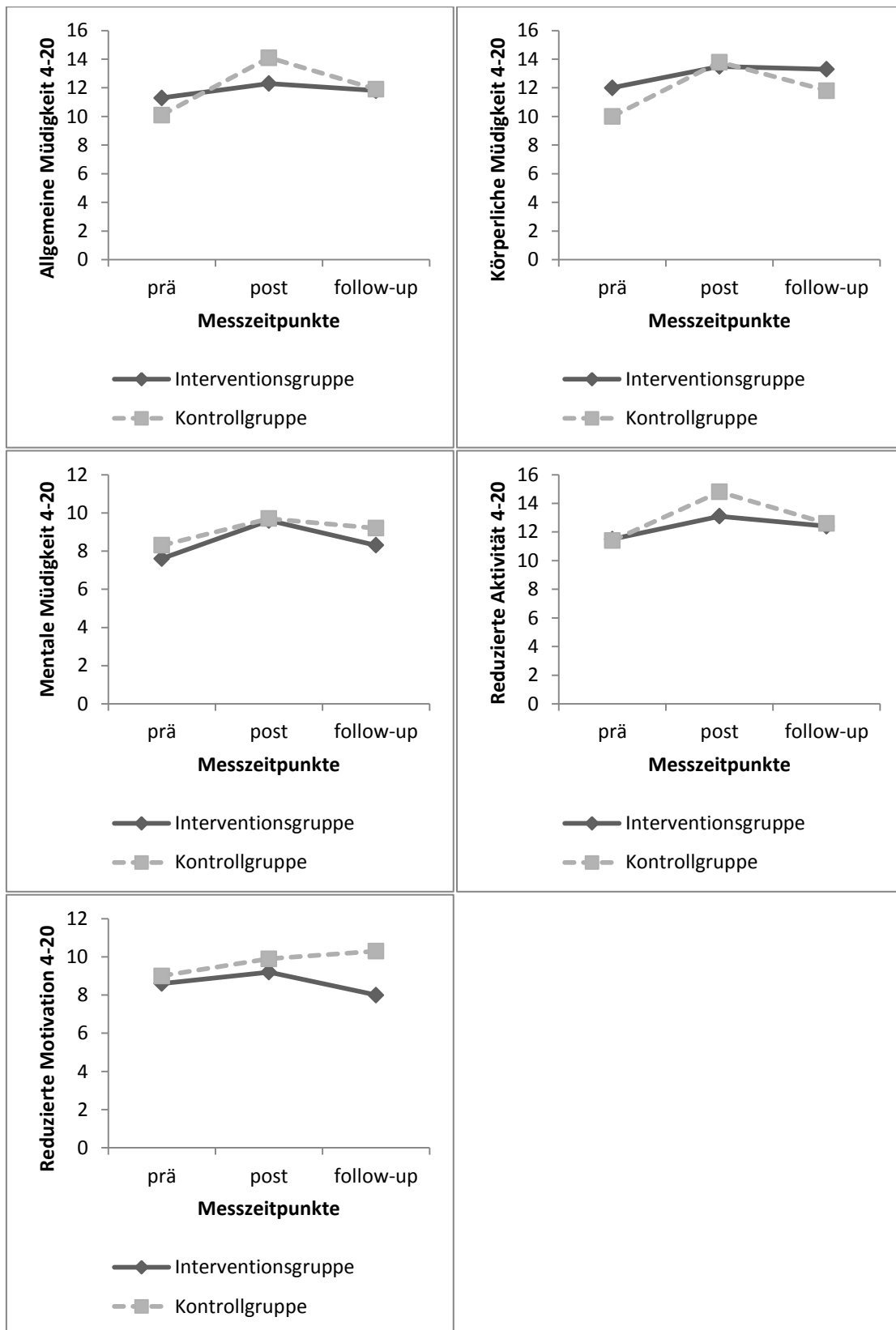


Abbildung 21: Entwicklung der fünf Subskalen des Multidimensional Fatigue Inventory im Studienzeitraum

4. Diskussion

Evidenzbasierte Empfehlungen zu trainingstherapeutischen Strategien für kachektische Tumorpatienten während der medizinischen Therapie sind derzeit noch unzureichend [70]. Die daraus entstehenden Unsicherheiten für sowohl den einzelnen Patienten als auch das betreuende therapeutische Personal resultieren meist in extensiven Übungsformen, die keine adäquate Reizschwelle für die positive Entwicklung muskulärer Dysfunktionen darstellen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Machbarkeit und erste vergleichende Ergebnisse eines systematischen Krafttrainings für kachektische Kopf-Hals-Tumorpatienten während der Strahlentherapie innerhalb einer randomisierten kontrollierten Pilot-Studie untersucht.

4.1 Studienprotokoll

Insgesamt betrachtet erwies sich das Studienprotokoll der vorliegenden Studie als in der Praxis gut umsetzbar. Die Patienten waren am Angebot eines gezielten Krafttrainings interessiert und konnten die Übungen ausführen. Es traten keine Komplikationen auf. Ergänzend muss jedoch auf einige Punkte hingewiesen werden, die bei der Fortführung oder Durchführung eines ähnlichen Projektes beachtet werden sollten: Mehrheitlich wurden Patienten zur Initialisierung der Bestrahlungsphase, die meist mit der Gabe von Chemotherapeutika einherging, stationär aufgenommen. Bei guter Verträglichkeit der medizinischen Therapie wurden die Patienten aufgrund der insgesamt mehrwöchig andauernden Bestrahlung häufig in die ambulante Versorgung entlassen und gegen Ende der Bestrahlung aufgrund aufgetretener Nebenwirkungen oder einer zweiten Chemotherapiephase wieder stationär aufgenommen. Durch die stationäre Anwesenheit der Patienten und das speziell im stationären Setting eingesetzte therapeutische Personal konnte in solchen Phasen das Training tagesflexibel an die jeweiligen Umstände angepasst werden. Die ambulante Versorgung erwies sich aufgrund ausgebuchter Behandlungspläne als zu rigide, so dass das therapeutische Personal nicht auf kurzfristige zusätzliche Behandlungseinheiten reagieren konnte. In vorliegendem Fall führten die Therapeuten aus dem stationären Bereich auch das ambulante Training weiter, da die Wartezeit im Ambulanzbetrieb diese nötige Flexibilität nicht zuließ. Auch die mit der ambulanten Weiterführung des Trainings einhergehende Ausstellung eines Heilmittelrezeptes sollte als zusätzlicher Mehraufwand berücksichtigt werden.

Ein weiterer zu diskutierender Punkt ist die nachträgliche Homogenisierung des Probandengutes. Trotz der in der Literatur beschriebenen bedeutenden Prävalenz des Kachexie-Syndroms bei vielen Tumordiagnosen (Bronchial-, Pankreas-, Ösophagus-, Kopf-Hals-, Colo-rectal- oder Anal-Tumor [29, 31, 35]) und für die Fallzahlberechnung ermittelten 60 Probanden pro Gruppe, konnten in dieser Pilot-Studie insgesamt nur 20 (prä-)kachektische Probanden mit Kopf-Hals-Tumoren eingeschlossen werden. Die nachträgliche Homogenisierung des Rekrutierungsprozesses ermöglichte jedoch eine detaillierte Beurteilung für diese Probandengruppe. Das erhöhte Aufkommen von Kopf-Hals-Tumorpatienten in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie lässt sich möglicherweise durch das enge Zusammenspiel mit der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie verstehen, welches sich mit regelmäßigen Tumorkonferenzen in dieser Versorgungskette für Patienten überregional etabliert hat. Obwohl die Ausschlusskriterien eng gefasst wurden, um sowohl eine hohe Rekrutierungsrate zu ermöglichen als auch ein realistisches Bild des Profils der untersuchten Probanden abzuzeichnen, konnten innerhalb von 20 Monaten nur 100 Patienten gescreent werden. Diese mündeten in einer Rekrutierungsrate von 20 % und stehen in Summe für jeweils 10 Probanden der Interventions- und Kontrollgruppe. Dass die Rekrutierungsraten von Tumorpatienten in klinischen Studien mit 2 - 5 % generell sehr niedrig sind, beschreiben auch Fouad und Kollegen [71]. Sowohl das klinische Umfeld, als auch die Patientencharakteristika sollten in die Interpretation der Rekrutierungsraten einbezogen werden.

4.2 Klinische Baseline-Charakteristika

Die Baseline für das Alter der Probanden war in dieser Studie mit knapp über 60 Jahren in Einklang mit der Altersspanne für die Morbidität bei Männern und Frauen mit dieser Erkrankung, die zwischen 60 und 64 Jahren liegt [71]. Über die Hälfte der Patienten hatten eine Geschichte des Tabakrauchens und / oder des Alkoholmissbrauchs, die die stärksten Risikofaktoren für Hals-Kopf-Karzinome darstellen [72]. Insgesamt gesehen waren die klinischen Baseline-Charakteristika (Tabelle 1) über alle Variablen hinweg nicht signifikant unterschiedlich und somit für eine vergleichende Analyse geeignet, wobei die geringe Fallzahl als Einschränkung zu berücksichtigen ist.

Der schon zum Zeitpunkt der Studienzustimmung erfolgte Körpergewichtsverlust von durchschnittlich $7,1 \pm 5,2$ % zeigt die Präsenz des Kachexie-Syndroms bereits vor Beginn der Radio-(chemo-)therapie. Somit ist das gewählte Einschlusskriterium umsetzbar. Dass ein Zusammenhang zwischen einer abnormen Biochemie mit erhöhten Entzündungswerten und anämischen Zuständen unter tumorbedingter Kachexie herrscht [15], konnte mit den Messwerten zur Baseline ansatzweise nachvollzogen werden.

Auch beim 6-Minuten-Gehtest konnten vergleichbare Werte ($p=0,284$) zu Beginn zwischen den Gruppen aufgezeigt werden. Ebenso ergaben die isometrischen Kraftmessungen für die linke ($p=0,433$) und rechte ($p=0,171$) obere Extremität genauso ausgeglichene Werte wie für die linke ($p=0,254$) und rechte ($p=0,077$) untere Extremität in beiden Gruppen.

Vergleichbare Baseline-Werte zwischen den Gruppen fanden sich auch in den Daten für den Fatigue- und Lebensqualitätsfragebogen (Tabelle 2). Sowohl die Untergruppen des Fatigue-Syndroms mit Punktwerten von 8,0 - 11,5 und der FACT-G Punktwert mit $77,9 \pm 15,2$ legen das Symptommvorkommen bereits vor der Radio-(chemo-)therapie dar.

Ausgeglichene Werte ergaben sich ebenfalls für die Muskel- und Fettmasse mit P-Werten von 0,917 bzw. 0,279. Zu Beginn der Studie waren die Interventions- und Kontrollgruppe folglich vergleichbar.

4.3 Training

Unter Berücksichtigung der Schwere und Komplexität der Erkrankung und der langandauernden medizinischen Behandlung sind die durchschnittlich erzielten rund 17 Trainingseinheiten mit 30 minütiger Dauer bei 2,7 Einheiten pro Woche sowohl studienprotokollkonform als auch trainingsphysiologisch sinnvoll. Der Trainingsbeginn zu Bestrahlungsstart und das Ende des Trainings zur Entlassung konnte beinahe deckungsgleich umgesetzt werden, so dass eine maximale Ausschöpfung der zur Verfügung stehenden Zeit bestand.

Die graphische Aufarbeitung des Trainingsverlaufs in Abbildung 3 beinhaltet jeweils die ersten 13 Einheiten pro Übung, da jeder Proband der Interventionsgruppe an mindestens 13 Trainingseinheiten teilgenommen hatte. Wesentliche Steigerungen konnten in den ersten 5 Trainingseinheiten erreicht werden. Dies spricht trainingsphysiologisch für eine neurale Adaption, die überwiegend im frühen Trainingsverlauf stattfindet [71]. Danach tendierte der Verlauf des Trai-

nungsgewichts zu stagnieren. Dies wiederum könnte für eine Erhaltungsreaktion der Muskulatur sprechen, da Hypertrophieeffekte der Muskulatur mit erhöhten Entzündungswerten und abnehmendem Körpergewicht (Abbildung 4) konkurrieren.

Das Auftreten einer Mukositis im Laufe der Bestrahlungsintervention wurde bei vier Patienten beobachtet und die dazugehörige Schmerzkontrolle zeitweise als nicht genügend für ein körperliches Training erachtet. Zu Trainingsausfällen kam es ebenso aufgrund der nachträglichen Lage von vier perkutanen endoskopischen Gastrostomie-Sonden, die es post-interventionell nicht ermöglichten alle Trainingsgeräte umzusetzen. Dies impliziert eine stringente Umsetzung des Trainings jeweils bis zu einer möglicherweise eintretenden Mukositis bzw. die Ausnutzung der Trainingszeiträume bei guter Ernährungssituation.

Trotz des Trainings unter laufenden supportiven Infusionen bzw. Chemotherapien in periphere Venenkatheter oder in Portkatheter, konnten keinerlei Infektionen der Katheter oder Paravasate festgestellt werden. Des Weiteren konnten keine muskulären Dysbalancen aufgrund des Trainings oder anderweitigen unerwünschten Ereignissen dokumentiert werden. Dies spricht für ein sicheres Training, da zum einen eine schonende Führung der Bewegungen durch die Trainingsgeräte und zum anderen eine zweckmäßige Dosisanpassung des Trainings unter medizinischer Therapie stattgefunden hat. Dass ein körperliches Training bei Tumorkranken durchaus sicher ist, konnte schon in anderen Studien nachgewiesen werden [71].

4.4 Outcome-Messung der trainingstherapeutischen Intervention

4.4.1 6-Minuten-Gehtest

Als zentrales Testverfahren der körperlichen Leistungsfähigkeit, das einen hohen Bezug zu Aktivitäten des täglichen Lebens aufweist, hat der 6-Minuten-Gehtest gezeigt, dass er im Bereich der kachektischen Hals-Kopf-Tumorkranken praktikabel einsetzbar ist. Die Gehstrecke der Interventionsgruppe hat sich ähnlich, wenn auch nicht so stark wie die der Kontrollgruppe, im Bestrahlungszeitraum reduziert. Erwähnenswert ist zudem die Tatsache, dass zum einen beide Gruppen in der graphischen Darstellung (Abbildung 5) einen ähnlichen Gesamtverlauf erkennen lassen und zum anderen sich beide Gruppen zum Zeitpunkt T₃ über ihrem Ausgangswert befanden. Gründe für das ähnliche Ergebnis während der Bestrahlungsphase könnten darin liegen, dass sich

die Probanden der Kontrollgruppe zusätzlich außerhalb des Protokolls überdurchschnittlich bewegt haben, beispielsweise durch tägliche Spaziergänge. Ein weiterer Grund könnte die Tatsache darstellen, dass ein Krafttraining sich nur zu einem bestimmten Teil auch in der Umsetzung eines mehrheitlich ausdauergeprägten Testverfahrens, wie dem 6-Minuten-Gehtest, niederschlägt. Die Verbesserung der Gehstrecke bei beiden Gruppen im follow-up über den Ausgangswert hinaus kann mit einem direkt bemerkbaren körperlichen Nutzen durch die therapierte Tumorerkrankung – in einer meist abgeschlossenen Rekonvaleszenz – in Verbindung gebracht werden. Hinzu kommt die psychische Komponente sich in einem nun bekannten Testverfahren verausgaben zu können.

4.4.2 Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Dyspnoe und Fatigue im Rahmen des 6-Minuten-Gehtests

Im Rahmen des 6-Minuten-Gehtests wurde sowohl direkt vor als auch unmittelbar danach die Herzfrequenz der Probanden gemessen (Tabelle 5 und Abbildung 6). Die Herzfrequenz war zu beiden Zeitpunkten zwischen den Gruppen vergleichbar. Die Messung der Herzfrequenz nach dem 6-Minuten-Gehtest zum Zeitpunkt des follow-up unterscheidet sich zugunsten der Interventionsgruppe um eine 7 Schläge/min langsamere Herzfrequenz. Dies könnte auf einen längerfristigen Effekt des Trainings hinweisen, bei dem unter körperlicher Leistung das kardiale System mit einer weniger starken Erhöhung der Herzfrequenz reagiert. Folglich sollte sich der Ruhepuls zum Zeit vor dem 6-Minuten-Gehtest des follow-up bei der Interventionsgruppe ebenfalls als vermindert erweisen, dies konnte sich jedoch mit einer fast identischen Herzfrequenz nicht darstellen.

Die SpO₂-Messungen nach dem 6-Minuten-Gehtest erwiesen sich zu jedem Zeitpunkt niedriger im Vergleich zu den Werten vor dem Test, was mit einem physiologisch normal-erhöhten SpO₂-Verbrauch während körperlicher Anstrengung einhergeht. Einen signifikanten Unterschied ($p=0,035$) ergab der Zwischengruppenvergleich vor dem 6-Minuten-Gehtest. Hierbei konnte beobachtet werden, dass die Interventionsgruppe ihre SpO₂ zu allen drei Zeitpunkten zwischen 97,2 % und 97,5 % halten konnte. Die Kontrollgruppe konnte jedoch zum Zeitpunkt T₂ nur 94,6 % bzw. 94,9 % zum Zeitpunkt des follow-up erreichen. Dieses Ergebnis könnte mit einer erhöhten Sauerstoffgrundversorgung auf-

grund des Trainings interpretiert werden, was sich jedoch nicht in der Selbstwahrnehmung der Dyspnoe-Messungen nachvollziehen lässt. Dort sind nämlich die Werte der Interventionsgruppe zu den genannten Zeiträumen stets höher als die der Kontrollgruppe ($2,4 \pm 2,2$ vs. $1,9 \pm 2,2$ bzw. $1,9 \pm 2,6$ vs. $1,7 \pm 2,5$). Die graphische Darstellung der Fatigue-Werte (Abbildung 9) vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest verdeutlicht ein annähernd gleiches Pattern der selbsteingeschätzten Müdigkeit vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest. Die zum Zeitpunkt T_2 erhöhten Werte vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest lassen auf die gestiegene Müdigkeit aufgrund der medizinischen Therapie schließen. Anscheinend konnte auch die körperliche Aktivität der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt T_2 keinen klinischen Unterschied herbeiführen, da der Wert vor dem 6-Minuten-Gehtest der Kontrollgruppe noch niedriger als der der Interventionsgruppe ist (Intervention $3,5 \pm 2,6$ vs. Kontrolle $3,1 \pm 2,7$).

4.4.3 Isometrische Kraftmessung

Die Erwartung, dass ein progressives Widerstandstraining bei kachektischen Kopf-Hals-Tumorpatienten auch verbesserte Werte in den isometrischen Kraftmessungen der oberen und unteren Extremität ausprägt, konnte nicht bestätigt werden. Sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe hatte in keinem Bereich eine signifikante Änderung. Die graphischen Darstellungen (Abbildung 10 und Abbildung 11) lassen augenscheinlich keine Verbesserung der maximalen isometrischen Kraft der Interventionsgruppe aufgrund des Trainings zu. Ferner nimmt die maximale isometrische Kraft der Interventionsgruppe bei der unteren Extremität im Trainingszeitraum auf beiden Seiten ab. Wohingegen im gleichen Zeitraum die Kraftmessung der Kontrollgruppe annähernd stabil bleibt. Die Kraftmessungen der oberen Extremität erweisen sich sowohl bei der Interventionsgruppe als auch bei der Kontrolle als stabil. Einzig die 8 %-ige Abnahme der Kraft der linken oberen Extremität der Kontrollgruppe im Zeitraum T_1 ($17,9 \pm 7,2$ Kp) zu T_2 ($16,5 \pm 7,0$ Kp) ist nennenswert, welche jedoch zum Zeitpunkt T_3 ($17,8 \pm 8,8$ Kp) praktisch wieder ihren Ausgangswert erreicht hat. Der allgemeine Kraftverlust – trotz Krafttraining – der Interventionsgruppe und das annähernd gleichbleibende Kraftniveau der Kontrollgruppe erscheint diskussionswürdig. Ein fragiles, generell abbauendes muskuläres System, wie man es bei der tumorbedingten Kachexie vorfindet, benötigt sicherlich eine höchstspezifische Dosisanpassung bei der Trainingsgestaltung. Auf der einen Seite darf der

Trainingsreiz nicht zu klein gestaltet werden, da es ansonsten weder zu einer Stabilisierung noch zu einer positiven Anpassung kommt. Auf der anderen Seite steht die Frage, ob eventuell ein zu hoher Trainingsreiz das fragile Muskelsystem noch zusätzlich belastet und eventuell zum Abbau anregt.

4.4.4 Bioelektrische Impedanzanalyse

In den letzten Jahren hat sich das bioimpedanzanalytische Verfahren als kostengünstiges und schnelles Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung etabliert und kommt immer mehr zur detaillierten Bestimmung der Vorgänge im Trainingsverlauf zum Einsatz.

1. Phasenwinkel

Der aus den beiden Komponenten Resistanz (Wasserwiderstand) und Reaktanz (Zellwiderstand) bestehende Phasenwinkel korreliert bei Werten von 5° bis 9° mit gut ernährten Zellen und einem gesunden Organismus. Ferner wurde bei einer Population von Gesunden ein Phasenwinkel von $7,32 \pm 1,17^\circ$ (Range 5 - 10) [74] und bei prä-operativen HNO-Tumorpatienten ein Phasenwinkel von $4,67 \pm 0,74^\circ$ [75] gemessen. Letztgenanntes ist in Übereinstimmung mit den Phasenwinkeln der vorliegenden Probanden (Intervention $4,4 \pm 0,7^\circ$; Kontrolle $4,6 \pm 1,5^\circ$) zum Zeitpunkt T₁. Die Interventionsgruppe nahm im Zeitraum weniger an Phasenwinkel-Graden ab, wohingegen die Kontrollgruppe mehr ihres ursprünglichen Wertes verlor. Dieser Mechanismus könnte dem körperlichen Training zugeschrieben werden, der die Aktivierung der Muskulatur dazu nutzt, den Zustand der Zellen und des Gesamtorganismus – trotz der körperlich anstrengenden medizinischen Therapie – positiv zu beeinflussen. Die Werte zeigen jedoch auch, dass es noch 8 Wochen nach der medizinischen Therapie weiteren Versorgungs- bzw. Monitoringbedarf gibt, bis sich der Phasenwinkel in Einklang mit anderen Parametern der üblichen Versorgung befindet.

2. Fettfreie Masse & Gesamtkörperwasser

Die gemessene fettfreie Masse (Magermasse) stellt im Wesentlichen die Masse der Muskulatur, der Organe, des Skelettsystems und des ZNS dar. Die Magermasse wird auf Grundlage des Körperwassers errechnet (Gesamtkörperwasser / 0,73 = Magermasse). Dabei wird ein relativ konstanter Hydrierungswert von 73 % vorausgesetzt. Dies könnte auch grundsätzlich dafür sprechen, dass sich die Verläufe der fettfreien Masse und des Gesamtkörperwassers ähneln. Die Kontrollgruppe verliert im Gesamtstudienzeitraum 3 % (Intervention +1 %) fettfreie Masse und an Gesamtkörperwasser 2 % (Intervention gleichbleibend). Da es sich bei den vorliegenden Probanden jedoch um Tumorpatienten handelt, die unter oralen Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahmeeinschränkungen leiden, müssen die Ergebnisse auch unter dieser Perspektive gesehen werden.

3. Körperzellmasse & Muskelmasse

Die Körperzellmasse besteht aus allen aktiv am Stoffwechsel beteiligten Zellen. Hauptsächlich daran beteiligt sind die Muskelzellen und die der inneren Organe. Das Ergebnis der Körperzellmasse stellt ein zentrales Resultat über den Ernährungszustand dar, da die Stoffwechselarbeiten des Organismus in den Körperzellen geleistet werden. Die Messergebnisse sagen aus, dass sich die Körperzellmasse in beiden Gruppen fast gleichmäßig während der medizinischen Therapie reduzierte. Da es sich bei der Körperzellmasse hauptsächlich um die Muskelzellen handelt, ist auch hier eine gewisse Annäherung zur Messung der Muskelmasse vorhanden. Diese verhält sich, trotz der Trainingsintervention, in beiden Gruppen annähernd gleich mit einer Reduzierung während der Bestrahlungsphase und einer Erholung – die jedoch unter dem Ausgangswert bleibt – in der Phase T₂ zu T₃. Die aufgeworfene Frage der korrekten Dosierung bzw. der eventuellen Überdosierung und Überlastung des muskulären Systems erhält hier nochmals zusätzliche Deutlichkeit. Jedenfalls scheint die Trainingsintervention in vorliegendem Probandengut nahezu keinerlei Unterschied bei der Muskelmasse im Studienzeitraum zu spielen.

4. Fettmasse & Muskelmasse

Beide Gruppen nahmen einen erheblichen Anteil ihrer Fettmasse im gesamten Studienzeitraum ab. Hingegen betraf die Abnahme von Muskelmasse nur den

Zeitraum von T_1 bis T_2 . Dort nahmen beide Gruppe gleichermaßen Muskelmasse ab. Im selben Zeitraum verlor die Interventionsgruppe 18 % und die Kontrollgruppe 21 % ihrer Fettmasse. Dieses Ergebnis stimmt mit der Aussage überein, dass bei Tumorpatienten Fett- in höherem Maße als Muskelmasse abgebaut wird [74]. Dieses Ergebnis lässt wichtige Folgerungen zu: Zum einen sollte frühzeitig und langfristig eine Ernährungsintervention mit fetthaltiger Komponente eingebaut werden, um den frühen und bevorzugten Abbau von Fettmasse zu reduzieren. Zum anderen erscheint die für die Funktionsfähigkeit von Patienten in ihrem täglichen Umfeld nötige Muskulatur als nicht primäre Bedarfsquelle für die Unterhaltung der Kachexie. Umso mehr sollte man frühzeitig und somit vorbeugend eine Maßnahme zur Stabilisierung bzw. Muskelmasseerhöhung vorhalten.

4.4.5 Blutwerte

1. Hämoglobin

Dass das durchgeführte Training positiven Einfluss auf den Hämoglobin-Status hat, konnte nicht bestätigt werden. Sowohl die Kontroll- als auch die Interventionsgruppe büßten annähernd gleichermaßen an ihrer Hämoglobinkonzentration im Blut zum Zeitpunkt T_2 ein. Der bereits zum Beginn der Studie im unteren Bereich des Normalwerts gemessene Hb-Wert ist jedoch ein wichtiger prognostischer Faktor v.a. bei der Gabe von Radiochemotherapeutika, die supprimierend auf die Bildung des Hämoglobins wirken. Daher sollte auch bei Hals-Kopf-Tumorpatienten vor Beginn und während der medizinischen Therapie ein regelmäßiges Monitoring des Hämoglobin-Wertes stattfinden.

2. CRP

Das CRP stieg unter der trainingstherapeutischen Intervention mehr an als in der Kontrollgruppe. Möglicherweise könnten trainingsbedingte Adaptionsvorgänge, wie z.B. Mikrorisse in der Muskulatur, die den Symptomen des Muskelkaters zugesprochen werden, zu einer generalisierten Entzündungsreaktion geführt haben.

3. IL-6

Die Radio-(chemo-)therapie geht mit erhöhten Entzündungswerten einher. Möglicherweise kann ein körperliches Trainingsprogramm einen positiven Einfluss auf das Interleukin-6 nehmen, da sich dieser Wert um mehr als das Doppelte bei der Kontrollgruppe erhöhte, bei der Interventionsgruppe jedoch nur um 47 % anstieg.

4.4.6 Lebensqualität

Die Ergebnisse des Fragebogens FAACT (Functional Assessment of Anorexia / Cachexia Therapy Questionnaire) kommen im Zeitraum T_1 - T_2 zu einem zentralen Ergebnis für die Lebensqualität kachektischer Tumorkranken. Hier konnte dargestellt werden, dass die Interventionsgruppe mit der Abnahme ihrer Lebensqualität um 18 %, gegenüber der Kontrollgruppe mit 27 %, weniger Verluste an Lebensqualität über den Zeitraum der medizinischen Therapie zu verzeichnen hat. Krebspatienten haben oft viele psychische und physische Nebenwirkungen als Folge ihrer Krebserkrankung oder der Behandlung. Einige Studien haben nahegelegt, dass körperliche Übungen bei der Verringerung der negativen Ergebnisse und der Verbesserung der Lebensqualität von Krebspatienten während deren Behandlung hilfreich sein können [71].

4.4.7 Fatigue

Obwohl die Ergebnisse des Fatigue-Fragebogens MFI keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Verlauf des Studienzeitraums ergeben haben, ist zu bemerken, dass in 4 von 5 Unterkategorien stets die Kontrollgruppe einen höheren durchschnittlichen prozentualen Anstieg der Fatigue-Scores im Zeitraum T_1 zu T_2 hatte. Der größte Unterschied wurde im Bereich allgemeine Müdigkeit festgestellt. Dort verschlechterte sich der Fatigue-Score in der Interventionsgruppe um 9 %, wohingegen sich bei der Kontrollgruppe eine 40 %ige Erhöhung der allgemeinen Müdigkeit ergeben hat. In einem Cochrane-Review wurde bestätigt, dass körperliche Übungstherapien zu einer Reduktion des tumorbedingten Fatigue-Syndroms beitragen können. Aerobe Übungsformen reduzierten die Ermüdung signifikant. Widerstandstraining und alternative Formen der Übungstherapie erreichten hingegen – trotz positiver Tendenz – keine Signifikanz [72].

4.4.8 Ernährung

Obwohl das Kachexie-Syndrom mit seinem Hauptkriterium des Gewichtsverlusts einen offensichtlich logischen Zusammenhang mit einer Ernährungsintervention zulassen würde, spiegelt sich in der wissenschaftliche Literatur ein durchaus vielschichtiges Bild wider. Zum einen zeigte der bisherige Therapiefokus auf Appetitstimulanzien und hochkalorische Ernährung eher ernüchternde Resultate [9, 10]. Zum anderen tragen die Nebenwirkungen der Tumorthherapie zu einer beschwerlichen bis unmöglichen Ernährungszufuhr bei [8]. Dies würde im Speziellen bei Hals-Kopf-Tumorpatienten für eine Unterstützung durch parenterale Ernährung sprechen, hat sich bisher jedoch nicht als vorteilhaft in Bezug auf z. B. Ernährungs-Outcomes oder das Überleben erwiesen [73-75]. Aufgrund der noch unübersichtlichen Situation betreffend der Ernährung bei Tumorpatienten wurde in dieser Studie auf ein aufwendiges Monitoring der Nahrungszufuhr [76] verzichtet. Der zu untersuchende Aspekt der Bewegung und nicht der Ernährung steht hier im Vordergrund.

4.4.9 Vergleich mit anderen Studien

Zunächst werden die erhobenen Daten des Prä-Tests mit der Literatur verglichen. Die vorliegenden Ergebnisse zur maximalen isometrischen Kraftmessung mit der Handdynamometrie für die Knieextension sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Knols et al. [77]. Die Querschnittstudie führte Kraftmessungen an Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten durch, die unter stationären Bedingungen Chemotherapie erhielten. Im durchschnittlichen Mittel zeigten die Kraftmessungen mit $278 \pm 93,6$ Newton im Vergleich zu $294 \pm 117,7$ Newton in der T₁-Messung etwas niedrigere Werte, obwohl die Patienten mit $49,5 \pm 14,9$ (21 - 72) Jahren jünger als in vorliegender Studie mit $60,9 \pm 11,3$ (27 - 82) Jahren waren.

In Schmidt et al.'s Studie [60] evaluierte man den 6-Minuten-Gehtest bezüglich seiner Validität bei Tumorpatienten. Die meisten Teilnehmer dieser Studie waren Brust- und Kolorektal-Karzinompatienten, die sowohl während (56 %) als auch nach (44 %) verschiedenen Behandlungsstadien getestet wurden. Die mittlere Gehstrecke des einmalig durchgeführten 6-Minuten-Gehtests war 594 ± 81 m. In der vorliegenden Untersuchung beendeten die kachektischen Kopf-Hals-Tumorpatienten den 6-Minuten-Gehtest mit einem Mittelwert von 475 ± 98 m zum Zeitpunkt T₁. Die Diskrepanz könnte als Folge des funktionalen

Abbaus erklärt werden, für den Kachexie verantwortlich ist. Darüber hinaus hatten 44 % der Patienten in der Studie von Schmidt et al. die medizinische Behandlung schon abgeschlossen und könnten bereits eine Rehabilitationsmaßnahme besucht haben.

Das Ergebnis einer Querschnittuntersuchung [78], mit an nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und Anorexie-Kachexie-Syndrom erkrankten Patienten (n=26) in ambulanter Tumorbehandlung, die zur Validierung des FAACT-Fragebogens diente, hatte einen FAACT total score von 111 ± 17 ergeben. Dies sind zu den uns vorliegenden Probandendaten mit einem FAACT total score von 111 ± 23 zum Zeitpunkt T₁ vergleichbare Resultate. Es scheint, dass beide Patientengruppen eine ähnliche Verringerung der Lebensqualität im Zusammenhang mit Anorexie / Kachexie erleben.

Forschungsergebnisse zur Körperzusammensetzung in Bezug auf die Muskelmasse bei fortgeschrittenen Ösophagustumorpatienten wurden im Journal Annals of Surgical Oncology publiziert [79]. 30 Patienten wurden vor ihrer neoadjuvanten Chemotherapie einer Bioimpedanzanalyse unterzogen. Eine mittlere Muskelmasse von $24,9 \pm 0,8$ kg bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von $59,1 \pm 1,7$ kg führte zu einem Anteil von 42,1 % Muskelmasse. Im Vergleich dazu erscheint die Muskelmasse von $41,8 \pm 7,7$ % der vorliegenden Probandengruppe, die schon einen kachektischen Status erreichte, als hoch. Die Tumorkachexie ist jedoch ein heterogenes Phänomen, das durchaus im Krankheitsverlauf variieren kann (Prä-Kachexie, Kachexie und refraktäre Kachexie). Stoffwechselveränderungen sowie reduzierte Nahrungsaufnahme, Co-Morbiditäten, vorbestehende Sarkopenie, andere Krebstherapien und genetische Prädisposition können bei der Tumorkachexie eine Rolle spielen.

Im Folgenden werden die erzielten Effekte des Krafttrainings mit ähnlichen Studien verglichen. Den durch die Bioimpedanzanalyse gemessenen Verlauf der fettfreien Masse kann man mit der Pilot-Studie von Rogers et al. [80] vergleichen. Hier wurde ebenfalls eine kleine Probandengruppe (n=15) mit Kopf-Hals-Neoplasien in zwei Gruppen randomisiert. Die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich zu einem Krafttraining mit Thera-Bändern eine Ernährungsberatung und die Kontrollgruppe nur die Ernährungsberatung. Die Interventionsgruppe verlor nach der Bestrahlungsphase 0,2 % und die Kontrollgruppe 4 % an fettfreier Masse. Im selben Zeitraum nahm in der vorliegenden Studie auch die

trainierende Gruppe mit -1 % weniger fettfreie Masse ab als die Kontrollgruppe mit -2 %.

Die Interventionsgruppe der randomisiert kontrollierten Studie von Lønbro et al. [81] erhielt 8 Wochen nach Ende der Kopf-Hals-Bestrahlung eine kombinierte Ernährungs- und Trainingsintervention mit Widerstandsübungen. Die bioimpedanzanalytischen Werte der fettfreien Masse sind mit $49,9 \pm 8,4$ kg zum Zeitpunkt der Baselinemessung ähnlich zu denen der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt T_3 mit $52,7 \pm 12,1$ kg.

Dass während und nach der Bestrahlung bei Kopf-Hals-Tumorpatienten Fett- und Muskelmasse trotz eines progressiven Widerstandstrainings verloren gehen, konnte nicht nur in den vorliegenden Daten, sondern auch in der Studie von Capozzi et al. [82] gezeigt werden.

5. Zusammenfassung / Thesen

Die Radio-(chemo-)therapie stellt ein etabliertes medizinisches Verfahren für Kopf-Hals-Tumorpatienten dar. Sowohl die mehrere Wochen andauernde Bestrahlung als auch die Komplexität, der im Zusammenspiel andauernder und möglicherweise noch bevorstehender Nebenwirkungen, macht die multidisziplinäre Unterstützung dieser Patienten so anspruchsvoll. Die physiotherapeutische Behandlung beschränkte sich in der Vergangenheit beispielsweise auf die neuromuskuläre Aktivierung des Schultergürtels aufgrund einer vorangegangenen Neck-dissection, die Mobilisation der Halswirbelsäule wegen angelernter Hypomobilität nach einer Tracheostomaanlage oder die atemtherapeutischen Maßnahmen zur Sputumretention zur Pneumonievorbeugung. Eine ganzheitliche Sichtweise auf diese Patientengruppe deckte in den letzten Jahren ein systemisches muskulo-skelettales Problem auf: die tumorbedingte Kachexie. Diese progressive von Muskel- und Fettabbau gekennzeichnete Erkrankung ist heutzutage ein primäres Arbeitsfeld für körperorientiert arbeitende Berufsgruppen und vor allem für stationäre Physiotherapeuten. Hierbei war die Fragestellung offen, ob ein körperorientiertes Trainingsprogramm grundsätzlich machbar ist, welche Methode den Muskelabbau aufhalten kann und welche Dosierung den Gesamtorganismus unter Bestrahlung und Chemotherapie nicht zu sehr belastet. In einer randomisiert, kontrollierten Pilot-Studie wurden sowohl die Machbarkeit eines progressiven Widerstandstrainings unter Radio-(chemo-)therapie als auch die zu erwartenden Effekte mit validierten Messverfahren untersucht.

Insgesamt konnte das Trainingsprogramm gemäß Studienprotokoll umgesetzt werden. Es hat sich jedoch gezeigt, dass der Strukturwechsel von stationärer zu ambulanter Behandlung unter regulären Bedingungen aufgrund von bestehenden Wartezeiten im Ambulanzbetrieb zu großen Trainingsunterbrechungen führen kann. Dies bedarf einer sektorenübergreifenden Lösung.

Die vorab berechnete Fallzahl an Probanden konnte im Studienzeitraum nicht erreicht werden, so dass die Ergebnisse in ihrer statistischen Aussagekraft nur bedingt von Nutzen sind und allenfalls Tendenzen darstellen. So konnte die Interventionsgruppe ihre Sauerstoffsättigung in Ruhe über die medizinische Behandlung hinweg stabil halten und der Verlust an Lebensqualität für die Interventionsgruppe während der Radio-(chemo)therapie abgemildert werden. Die tumorbedingte Fatigue wurde in den meisten Kategorien durch das progressive Widerstandstraining gedämpft. Dieses Training hat sich durch seine gute Umsetzbarkeit aus Sicht der Patienten als positive Konstante innerhalb der medizinischen Therapie bewährt.

Obwohl die Intervention mit einer 3-mal pro Woche stattfindenden Einheit eine bedeutende quantitative Größe innerhalb der gesamten Behandlungszeit einnimmt, bleiben die Ergebnisse hinter den Erwartungen, den Muskelabbau aufzuhalten, zurück. Die Ergebnisse beider Gruppen veranschaulichen, dass zum einen die untersuchten Probanden schon zu Beginn der Radio-(chemo-)therapie in einem fragilen Zustand sind, der einer umsichtigen Betreuung bedarf. Und zum anderen, dass Messwerte nach der Radio-(chemo-)therapie größtenteils noch unter dem Normbereich liegen und sich nur teilweise bis zum follow-up wieder erholen. Dies beschreibt die deutliche Vulnerabilität dieser Probanden.

Wenn Physiotherapeuten und andere körperorientiert arbeitende Therapeuten die Evidenz für ihren Aufgabenbereich erforschen, sollte bei zukünftigen Interventionsstudien die Komplexität dieser Tumorerkrankung multidisziplinär beachtet werden. So empfiehlt es sich, die Wirksamkeit einer optimal aufeinander abgestimmten Bewegungs- und Ernährungsintervention in individualisierter Form für diese Patientengruppe zu untersuchen.

6. Referenzen

1. Doehner, W. and S.D. Anker, *Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline*. Int J Cardiol, 2002. 85(1): p. 7-14.
2. Evans, W.J., et al., *Cachexia: a new definition*. Clin Nutr, 2008. 27(6): p. 793-9.
3. Fearon, K., et al., *Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus*. Lancet Oncol, 2011. 12(5): p. 489-95.
4. Muscaritoli, M., et al., *Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics"*. Clin Nutr, 2010. 29(2): p. 154-9.
5. Reid, J., et al., *Fighting over food: patient and family understanding of cancer cachexia*. Oncol Nurs Forum, 2009. 36(4): p. 439-45.
6. Strasser, F., et al., *Fighting a losing battle: eating-related distress of men with advanced cancer and their female partners. A mixed-methods study*. Palliat Med, 2007. 21(2): p. 129-37.
7. Bachmann, J., et al., *Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer*. J Gastrointest Surg, 2008. 12(7): p. 1193-201.
8. Mattox, T.W., *Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer*. Nutr Clin Pract, 2005. 20(4): p. 400-10.
9. Davis, M.P., et al., *Appetite and cancer-associated anorexia: a review*. J Clin Oncol, 2004. 22(8): p. 1510-7.
10. Ovesen, L., et al., *Effect of dietary counseling on food intake, body weight, response rate, survival, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective, randomized study*. J Clin Oncol, 1993. 11(10): p. 2043-9.
11. Tisdale, M.J., *Pathogenesis of cancer cachexia*. J Support Oncol, 2003. 1(3): p. 159-68.
12. Patra, S.K. and S. Arora, *Integrative role of neuropeptides and cytokines in cancer anorexia-cachexia syndrome*. Clin Chim Acta, 2012. 413(13-14): p. 1025-34.
13. Chamberlain, J.S., *Cachexia in cancer--zeroing in on myosin*. N Engl J Med, 2004. 351(20): p. 2124-5.
14. Maughan, R.J., J.S. Watson, and J. Weir, *Strength and cross-sectional area of human skeletal muscle*. J Physiol, 1983. 338: p. 37-49.
15. Argiles, J.M., et al., *Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia*. Int J Biochem Cell Biol, 2005. 37(5): p. 1084-104.
16. Muscaritoli, M., et al., *Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem*. Eur J Cancer, 2006. 42(1): p. 31-41.
17. Stewart, G.D., R.J. Skipworth, and K.C. Fearon, *Cancer cachexia and fatigue*. Clin Med (Lond), 2006. 6(2): p. 140-3.
18. Penna, F., et al., *Combined approach to counteract experimental cancer cachexia: eicosapentaenoic acid and training exercise*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2011. 2(2): p. 95-104.
19. Salomao, E.M., et al., *Physical exercise and a leucine-rich diet modulate the muscle protein metabolism in Walker tumor-bearing rats*. Nutr Cancer, 2010. 62(8): p. 1095-104.
20. Leskaroski, A. and F.T. Baumann, *Krafttraining in der Onkologie – ein kurzes Overview*. B & G, 2010. 26(03): p. 114-118.

21. Payne, C., P.J. Wiffen, and S. Martin, *Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 1: p. Cd008427.
22. Perniconi, B., et al., *A meta-analysis on a therapeutic dilemma: to exercise or not to exercise in cachexia*. Basic Applied Myology, 2008. 18(5): p. 115-120.
23. Bennani-Baiti, N. and D. Walsh, *What is cancer anorexia-cachexia syndrome? A historical perspective*. J R Coll Physicians Edinb, 2009. 39(3): p. 257-62.
24. von Haehling, S. and S.D. Anker, *Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2010. 1(1): p. 1-5.
25. MacDonald, N., *Terminology in cancer cachexia: importance and status*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2012. 15(3): p. 220-5.
26. Gioulbasanis, I., P.J. Vlachostergios, and C.N. Papandreou, *Selecting for predisposition to cancer cachexia*. EMBO Mol Med, 2012. 4(6): p. 451-2.
27. Ahrens, O., *Kachexie und Fatigue - häufige Symptome bei fortgeschrittenem Tumorleiden*. DZO, 2005. 37(02): p. 58-61.
28. Bozzetti, F. and L. Mariani, *Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009. 33(4): p. 361-7.
29. Chute, C.G., et al., *Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont*. Cancer, 1985. 56(8): p. 2107-11.
30. Cosnes, J., et al., *[Malnutrition in chronic radiation enteritis. Study of 100 patients]*. Ann Gastroenterol Hepatol (Paris), 1988. 24(1): p. 7-12.
31. Dewys, W.D., et al., *Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Med, 1980. 69(4): p. 491-7.
32. Fearon, K.C., A.C. Voss, and D.S. Hustead, *Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis*. Am J Clin Nutr, 2006. 83(6): p. 1345-50.
33. Fox, K.M., et al., *Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions*. J Oncol, 2009. 2009: p. 693458.
34. Laviano, A., et al., *Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself*. Nat Clin Pract Oncol, 2005. 2(3): p. 158-65.
35. Lees, J., *Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre*. Eur J Cancer Care (Engl), 1999. 8(3): p. 133-6.
36. Moses, A.W., et al., *Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids*. Br J Cancer, 2004. 90(5): p. 996-1002.
37. Windsor, J.A. and G.L. Hill, *Weight loss with physiologic impairment. A basic indicator of surgical risk*. Ann Surg, 1988. 207(3): p. 290-6.
38. Fearon, K.C., *Cancer cachexia and fat-muscle physiology*. N Engl J Med, 2011. 365(6): p. 565-7.
39. Honors, M.A. and K.P. Kinzig, *The role of insulin resistance in the development of muscle wasting during cancer cachexia*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2012. 3(1): p. 5-11.
40. Acharyya, S., et al., *Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products*. J Clin Invest, 2004. 114(3): p. 370-8.

41. Barber, M.D., et al., *Should cancer patients with incurable disease receive parenteral or enteral nutritional support?* Eur J Cancer, 1998. 34(3): p. 279-85.
42. Evans, W.K., et al., *Limited impact of total parenteral nutrition on nutritional status during treatment for small cell lung cancer.* Cancer Res, 1985. 45(7): p. 3347-53.
43. Argiles, J.M. and F.J. Lopez-Soriano, *Host metabolism: a target in clinical oncology?* Med Hypotheses, 1998. 51(5): p. 411-5.
44. Davis, M.P. and D. Dickerson, *Cachexia and anorexia: cancer's covert killer.* Support Care Cancer, 2000. 8(3): p. 180-7.
45. Ruiz Garcia, V., et al., *Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. 3: p. Cd004310.
46. Al-Majid, S. and H. Waters, *The biological mechanisms of cancer-related skeletal muscle wasting: the role of progressive resistance exercise.* Biol Res Nurs, 2008. 10(1): p. 7-20.
47. Ardies, C.M., *Exercise, cachexia, and cancer therapy: a molecular rationale.* Nutr Cancer, 2002. 42(2): p. 143-57.
48. Zinna, E.M. and K.E. Yarasheski, *Exercise treatment to counteract protein wasting of chronic diseases.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2003. 6(1): p. 87-93.
49. de Salles, B.F., et al., *Effects of resistance training on cytokines.* Int J Sports Med, 2010. 31(7): p. 441-50.
50. Cramp, F., A. James, and J. Lambert, *The effects of resistance training on quality of life in cancer: a systematic literature review and meta-analysis.* Support Care Cancer, 2010. 18(11): p. 1367-76.
51. Gerritsen, J.K. and A.J. Vincent, *Exercise improves quality of life in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* Br J Sports Med, 2015.
52. Hayes, S.C., et al., *Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise.* J Sci Med Sport, 2009. 12(4): p. 428-34.
53. Knols, R., et al., *Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials.* J Clin Oncol, 2005. 23(16): p. 3830-42.
54. Newton, R.U. and D.A. Galvao, *Exercise in prevention and management of cancer.* Curr Treat Options Oncol, 2008. 9(2-3): p. 135-46.
55. Speck, R.M., et al., *An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis.* J Cancer Surviv, 2010. 4(2): p. 87-100.
56. De Backer, I.C., et al., *Resistance training in cancer survivors: a systematic review.* Int J Sports Med, 2009. 30(10): p. 703-12.
57. Galvao, D.A. and R.U. Newton, *Review of exercise intervention studies in cancer patients.* J Clin Oncol, 2005. 23(4): p. 899-909.
58. Schmitz, K.H., et al., *American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors.* Med Sci Sports Exerc, 2010. 42(7): p. 1409-26.
59. Enright, P.L., *The six-minute walk test.* Respir Care, 2003. 48(8): p. 783-5.
60. Schmidt, K., et al., *Validity of the six-minute walk test in cancer patients.* Int J Sports Med, 2013. 34(7): p. 631-6.

61. Knols, R.H., et al., *Hand-held dynamometry in patients with haematological malignancies: measurement error in the clinical assessment of knee extension strength*. BMC Musculoskelet Disord, 2009. 10: p. 31.
62. Ribaudo, J.M., et al., *Re-validation and shortening of the Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy (FAACT) questionnaire*. Qual Life Res, 2000. 9(10): p. 1137-46.
63. Webster, K., D. Cella, and K. Yost, *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation*. Health Qual Life Outcomes, 2003. 1: p. 79.
64. Smets, E.M., et al., *The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue*. J Psychosom Res, 1995. 39(3): p. 315-25.
65. Kyle, U.G., et al., *Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods*. Clin Nutr, 2004. 23(5): p. 1226-43.
66. Kyle, U.G., et al., *Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice*. Clin Nutr, 2004. 23(6): p. 1430-53.
67. Buntzel, J., et al., *[Inappropriate and insufficient nutrition in ENT tumors]*. Hno, 2011. 59(11): p. 1139-47; quiz 1148-9.
68. Argiles, J.M., et al., *Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia?* J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2012. 3(2): p. 73-6.
69. Conn, V.S., et al., *A meta-analysis of exercise interventions among people treated for cancer*. Support Care Cancer, 2006. 14(7): p. 699-712.
70. Grande, A.J., et al., *Exercise for cancer cachexia in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(11): p. Cd010804.
71. Mishra, S.I., et al., *Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(8): p. Cd008465.
72. Cramp, F. and J. Byron-Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 11: p. Cd006145.
73. Cady, J., *Nutritional support during radiotherapy for head and neck cancer: the role of prophylactic feeding tube placement*. Clin J Oncol Nurs, 2007. 11(6): p. 875-80.
74. Locher, J.L., et al., *Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2011. 35(3): p. 365-74.
75. Bossola, M., *Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review*. Nutrients, 2015. 7(1): p. 265-76.
76. Lucchiari, C., M. Masiero, and G. Pravettoni, *Methods for nutrition monitoring in cancer patients: a cognitive perspective*. Ecanermedicalscience, 2012. 6: p. 259.
77. Knols, R.H., et al., *Isometric strength measurement for muscle weakness in cancer patients: reproducibility of isometric muscle strength measurements with a hand-held pull-gauge dynamometer in cancer patients*. Support Care Cancer, 2002. 10(5): p. 430-8.
78. LeBlanc, T.W., et al., *Validation and real-world assessment of the Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy (FAACT) scale in patients with advanced non-small cell lung cancer and the cancer anorexia-cachexia syndrome (CACS)*. Support Care Cancer, 2015. 23(8): p. 2341-7.

79. Ida, S., et al., *Changes in body composition secondary to neoadjuvant chemotherapy for advanced esophageal cancer are related to the occurrence of postoperative complications after esophagectomy*. Ann Surg Oncol, 2014. 21(11): p. 3675-9.
80. Rogers, L.Q., et al., *Pilot, randomized trial of resistance exercise during radiation therapy for head and neck cancer*. Head Neck, 2013. 35(8): p. 1178-88.
81. Lonbro, S., et al., *Feasibility and efficacy of progressive resistance training and dietary supplements in radiotherapy treated head and neck cancer patients--the DAHANCA 25A study*. Acta Oncol, 2013. 52(2): p. 310-8.
82. Capozzi, L.C., et al., *Patient-reported outcomes, body composition, and nutrition status in patients with head and neck cancer: Results from an exploratory randomized controlled exercise trial*. Cancer, 2016. 122(8): p. 1185-200.

7. Anlagen

7.1 Anlage 1: Patienteninformation

Patienteninformation zur Studie

Effekte eines progressiven Krafttrainings bei (prä-) kachektischen Tumorkranken während Radiotherapie – eine randomisiert kontrollierte Studie

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

vielen Dank für Ihr Interesse an diesem Forschungsvorhaben. Bevor Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme erklären, möchten wir Sie ausführlich über die Studie informieren.

Einführende Erklärung und Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung

Haben Sie in letzter Zeit eine Gewichtsabnahme bei sich bemerkt? Fühlten Sie sich vielleicht abgeschlagen und kraftlos? Dann geht es Ihnen wie einer Vielzahl an Patienten, bei denen ein Tumor festgestellt wurde. Für die Gewichtsabnahme und die damit einhergehende Muskelschwäche gibt es einen medizinischen Begriff: man nennt es Kachexie.

Oft spricht man auch vom Kachexie-Syndrom, da sich häufig nicht nur der Gewichtsverlust einstellt, sondern auch Symptome wie Appetitlosigkeit und Müdigkeit.

Die Ursache des Kachexie-Syndroms ist meist die Tumorerkrankung selbst, kann jedoch auch eine Folge der Tumorbehandlung sein (z.B. Chemotherapie, Strahlentherapie). In der wissenschaftlichen Literatur wird beschrieben, dass ca. 60-80% der Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren an Kachexie leiden und das Kachexie-Syndrom während der Therapie zunimmt.

Versuche das Körpergewicht mit appetitanregenden Medikamenten und hochkalorischer Ernährung zu stabilisieren, haben bisher nicht die gewünschten Ergebnisse erbracht.

Ziele des geplanten Forschungsvorhabens

Diese Studie untersucht die Effekte eines Krafttrainings während ihrem stationären bzw. ambulanten Aufenthalt in der Strahlentherapie. Speziell über die Ergebnisse von einem Krafttraining bei kachektischen Patienten während der Bestrahlung ist bisher wenig bekannt. Die Ergebnisse dieser Studie sollen u.a. helfen, diese Situation besser zu verstehen und die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten bei Erfolg erweitern.

Erläuterung des Studiendesigns

Die Studie möchte herausfinden, ob Patienten in einer Gruppe, die körperlich aktiv ist, weniger Probleme mit Kachexie haben, als eine andere Gruppe, die die übliche therapeutische Behandlung ohne „Extra-Aktivität“ erhält. Ob Sie in die „aktive Gruppe“ kommen, oder die übliche Behandlung erhalten, entscheidet das Losverfahren.

Durchführung des Forschungsvorhabens

a) Zeitplan

Die Untersuchungen dauern jeweils ca. eine Stunde. Sie werden 1x vor und 1x direkt nach ihrer Bestrahlungsphase, sowie 1x 8 Wochen danach durchgeführt. Für die Untersuchungen müssen Sie also insgesamt nur 3 Stunden einplanen.

b) Geplante Untersuchungen

Es werden ein Gehstest, ein Krafttest und ein Test auf Körpermasseverteilung durchgeführt. Des Weiteren werden zwei Fragebögen zur Lebensqualität und tumorbedingten Müdigkeit ausgefüllt. Zudem werden Ergebnisse der routinemäßigen Blutuntersuchungen in die Auswertung der Studie mit einbezogen.

Risiko-Nutzen-Abwägung

Andere Forschungsvorhaben zu diesem Thema haben gezeigt, dass es möglich und sicher ist ein Bewegungsprogramm während der medizinischen Therapie durchzuführen. Es gab positive Ergebnisse bezüglich Kraft und Lebensqualität. Ebenfalls konnten die Patienten ihre alltäglichen Aktivitäten schneller wieder aufnehmen.

Wenn man sich körperlich bewegt hat, kann sich eine Müdigkeit nach der Anstrengung einstellen. Ebenso ist bei ungewohnten Bewegungen ein Muskelkater möglich. Dies sind jedoch nur möglicherweise auftretende und in der Regel vorübergehende Beeinträchtigungen.

Hinweis auf den Abschluss einer Probandenversicherung

Es wird keine Versicherung abgeschlossen. Es wird kein Schaden durch das körperliche Training erwartet, welcher den Abschluss einer Versicherung erfordern würde.

Auswertung der erhobenen Daten/ Datenweitergabe

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert) weitergegeben, d.h. weder ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Manuel Grote (Studienleiter) und Michaela Braxenthaler (Stellvertretung). Die Unterlagen werden in einem abschließbaren Raum in der Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation für 10 Jahre aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Rücktrittsklausel

Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben zurücknehmen, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen.

Aufklärende Person

Manuel Grote (MSc), Physiotherapeut und Therapiewissenschaftler

7.2 Anlage 2: Trainingsdokumentation

Name: _____

Diagnose: _____

Trainingsrelevante Nebendiagnosen: _____

1. Aufwärmen

Fahrradergometer



Datum	Zeit (min)	Widerstand (Watt)

Armergometer



Datum	Zeit (min)	Widerstand (Watt)

2. Krafttraining

Beinpresse



Datum	Gewicht Serie 1	Gewicht Serie 2	Gewicht Serie 3	Wiederholungen Serie 1	Wiederholungen Serie 2	Wiederholungen Serie 3

Latissimuszug



Datum	Gewicht Serie 1	Gewicht Serie 2	Gewicht Serie 3	Wiederholungen Serie 1	Wiederholungen Serie 2	Wiederholungen Serie 3

Brustpresse



Datum	Gewicht Serie 1	Gewicht Serie 2	Gewicht Serie 3	Wiederholungen Serie 1	Wiederholungen Serie 2	Wiederholungen Serie 3

7.3 Anlage 3: Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy Questionnaire

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Aussagen, die von anderen Personen mit Ihrer Krankheit für wichtig befunden wurden. **Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.**

KÖRPERLICHES WOHLBEFINDEN

		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
GP 1	Mir fehlt es an Energie	0	1	2	3	4
GP 2	Mir ist übel	0	1	2	3	4
GP 3	Wegen meiner körperlichen Verfassung habe ich Schwierigkeiten, den Bedürfnissen meiner Familie gerecht zu werden	0	1	2	3	4
GP 4	Ich habe Schmerzen.....	0	1	2	3	4
GP 5	Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen	0	1	2	3	4
GP 6	Ich fühle mich krank.....	0	1	2	3	4
GP 7	Ich muss zeitweilig im Bett bleiben	0	1	2	3	4

VERHÄLTNIS ZU FREUNDEN, BEKANNTEN UND IHRER FAMILIE

		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
GS 1	Ich stehe meinen Freunden nahe	0	1	2	3	4
GS 2	Ich bekomme seelische Unterstützung von meiner Familie...	0	1	2	3	4
GS 3	Ich bekomme Unterstützung von meinen Freunden.....	0	1	2	3	4
GS 4	Meine Familie hat meine Krankheit akzeptiert	0	1	2	3	4
GS 5	Ich bin damit zufrieden, wie wir innerhalb meiner Familie über meine Krankheit reden	0	1	2	3	4
GS 6	Ich fühle mich meinem Partner/meiner Partnerin oder der Person, die mir am nächsten steht, eng verbunden.....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Beantworten Sie bitte die folgende Frage unabhängig davon, inwieweit Sie zur Zeit sexuell aktiv sind. Wenn Sie die Frage lieber nicht beantworten möchten, kreuzen Sie das nebenstehende Kästchen an <input type="checkbox"/> und fahren Sie mit dem nächsten Abschnitt fort.</i>					
GS 7	Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden	0	1	2	3	4

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

SEELISCHES WOHLBEFINDEN

		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
GE 1	Ich bin traurig	0	1	2	3	4
GE 2	Ich bin damit zufrieden, wie ich meine Krankheit bewältige	0	1	2	3	4
GE 3	Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit	0	1	2	3	4
GE 4	Ich bin nervös	0	1	2	3	4
GE 5	Ich mache mir Sorgen über den Tod	0	1	2	3	4
GE 6	Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird	0	1	2	3	4

FUNKTIONSFÄHIGKEIT

		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
GF 1	Ich bin in der Lage zu arbeiten (einschließlich Arbeit zu Hause).....	0	1	2	3	4
GF 2	Meine Arbeit (einschließlich Arbeit zu Hause) füllt mich aus.....	0	1	2	3	4
GF 3	Ich kann mein Leben genießen	0	1	2	3	4
GF 4	Ich habe mich mit meiner Krankheit abgefunden	0	1	2	3	4
GF 5	Ich schlafe gut.....	0	1	2	3	4
GF 6	Ich kann meine Freizeit genießen	0	1	2	3	4
GF 7	Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden.....	0	1	2	3	4

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
C 6	Ich habe einen guten Appetit	0	1	2	3	4
ACT 1	Ich esse genügend für meine Bedürfnisse.....	0	1	2	3	4
ACT 2	Ich mache mir Sorgen über mein Gewicht	0	1	2	3	4
ACT 3	Die meisten Speisen haben für mich einen unangenehmen Geschmack	0	1	2	3	4
ACT 4	Ich mache mir Sorgen darüber, wie mager ich aussehe.....	0	1	2	3	4
ACT 6	Mir vergeht der Appetit, sobald ich zu essen versuche	0	1	2	3	4
ACT 7	Ich habe Schwierigkeiten, fette oder schwere Speisen zu essen.....	0	1	2	3	4
ACT 9	Meine Familie oder Freunde drängen mich zu essen	0	1	2	3	4
O 2	Ich habe mich übergeben.....	0	1	2	3	4
ACT 10	Wenn ich esse, fühle ich mich rasch satt.....	0	1	2	3	4
ACT 11	Ich habe Schmerzen in der Magengegend	0	1	2	3	4
ACT 13	Mein Allgemeinzustand verbessert sich.....	0	1	2	3	4

7.4 Anlage 4: Multidimensional Fatigue Inventory

MFI - Multidimensional Fatigue Inventory Deutsche Fassung

1. Ich fühle mich leistungsfähig	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
2. Körperlich fühle ich mich in der Lage, nur wenig zu tun	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
3. Ich fühle mich sehr aktiv	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
4. Ich habe Lust, alle möglichen schönen Dinge zu unternehmen	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
5. Ich fühle mich müde	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
6. Ich denke, daß ich an einem Tag viel erledige	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
7. Wenn ich etwas tue, kann ich mich gut darauf konzentrieren	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
8. Körperlich traue ich mir viel zu	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
9. Ich fürchte mich davor, Dinge erledigen zu müssen	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
10. Ich denke, daß ich an einem Tag sehr wenig tue	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
11. Ich kann mich gut konzentrieren	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
12. Ich fühle mich ausgeruht	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
13. Es kostet mich große Anstrengung, mich auf Dinge zu konzentrieren	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
14. Körperlich fühle ich mich in einer schlechten Verfassung	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
15. Ich habe eine Menge Pläne	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
16. Ich ermüde sehr schnell	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
17. Ich schaffe es, nur wenig zu erledigen	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
18. Ich fühle mich nicht danach, auch nur irgend etwas zu tun	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
19. Meine Gedanken schweifen sehr leicht ab	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>
20. Körperlich fühle ich mich in einer ausgezeichneten Verfassung	1 <i>ja, das trifft zu</i>	2	3	4	5 <i>nein, das trifft nicht zu</i>

Eidesstattliche Versicherung

Grote, Manuel

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Effekte eines progressiven Widerstandstrainings bei kachektischen Tumorpatienten während Strahlentherapie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Rottenburg, 16.12.2019

Ort, Datum

Manuel Grote

Unterschrift Doktorandin/Doktorand